



亞柏杉注射劑 (Abraxane for Injectable Suspension)

醫療科技評估報告

「藥物納入全民健康保險給付建議書-藥品專用」資料摘要

藥品名稱	Abraxane	成分	paclitaxel
建議者	賽基有限公司		
藥品許可證持有商	賽基有限公司		
含量規格劑型	100 mg / vial		
主管機關許可適應症	Abraxane 合併 gemcitabine，做為轉移性胰臟癌患者之第一線治療		
建議健保給付之適應症內容	Abraxane 合併 gemcitabine，做為轉移性胰臟癌患者之第一線治療		
建議健保給付條件	<input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有，_____		
建議療程	28 天治療週期內，第 1、8 及第 15 天給藥 125 mg/m ² 因此換算成每日劑量：13.4 mg/m ² $125 \text{ mg/m}^2 \times 3/28 = 13.4 \text{ mg/m}^2$		
建議者自評是否屬突破創新新藥	<input type="checkbox"/> 突破創新新藥 <input checked="" type="checkbox"/> 非突破創新新藥		
健保是否還有給付其他同成分藥品	<input checked="" type="checkbox"/> 無同成分（複方）健保給付藥品 <input type="checkbox"/> 有，藥品名為_____，從民國 年 月 日起開始給付		

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：賽基有限公司建議 Abraxane 合併 gemcitabine 做為轉移性胰臟癌患者之第一線治療。

- 一、 參考品：tegafur/gimeracil/oteracil potassium (TS-1) 複方製劑之治療地位與本品相近，或可作為本品之核價參考品，惟該複方製劑為口服製劑，與本品注射劑臨床治療方式差異較大，需審慎考量。
- 二、 主要醫療科技評估組織之給付建議：請參見表二。
- 三、 相對療效與安全性（人體健康）：

相對療效：

主要的療效評估依據是基於一個隨機、開放之多中心研究(CA046)。此試驗納入 861 位先前未治療及其 KPS ≥ 70.1 之轉移性胰臟癌病患，隨機分佈至 paclitaxel albumin plus

gemcitabine (n=431) or gemcitabine alone (n=430)組。藥物劑量：28 天療程中，第一、八及第十五天，注射 paclitaxel albumin 125mg/m² 及 gemcitabine 1000mg/m²；gemcitabine 組是在 28 天療程中，第一、八及第十五天，注射 gemcitabine 1000mg/m²，治療持續到疾病進展或發生不可接受的毒性。主要療效指標為整體存活期(overall survival, OS)及無惡化存活期(progression free survival, PFS)。

在 ITT 治療群組，整體存活期 (OS) 在 paclitaxel albumin plus gemcitabine 組相較於 gemcitabine alone 組有統計顯著之 1.8 個月的改善(8.5 versus 6.7 months) [HR] 0.72, 95% [CI]: 0.62 to 0.83, p<0.001)。除了年齡 75 歲以上及 CA19-9 基礎值正常之二個次族群於二治療組未顯示具統計顯著之差異外，多數次群組的治療效果也偏好 paclitaxel albumin plus gemcitabine 組。次要療效指標中位無惡化存活期 (PFS) 在 paclitaxel albumin plus gemcitabine 組相較於 gemcitabine 單獨治療組延長了 1.8 個月(5.5 versus 3.7 months respectively, HR 0.69 [95% CI: 0.58 to 0.82 p<0.001])。PFS 的治療結果除了≥75 歲的病患，一致偏好 paclitaxel albumin plus gemcitabine 組。

試驗中 75 歲以上病患發生嚴重不良反應及不良反應的比率較高，停藥的發生率亦較高，pERC 會中曾針對≥75 歲病患是否適宜接受 nab-paclitaxel plus gemcitabine 進行討論，最終結論不限制治療。

KPS 70 to 80 的次群組病患大約佔 ITT 人數的 40%，其中接受 paclitaxel albumin plus gemcitabine 者 (N = 179) 相較於接受 gemcitabine alone 者 (n=161) 之中位整體存活期分別為 7.6 個月與 4.3 個月(HR 0.68 [95% CI: 0.56 to 0.82], p<0.0001)。NICE 委員會認為，基於生物性和臨床上的合理性，以及次群組療效證據的強度，無法排除 Karnofsky 體能狀態在 90 或 100 之病患在此議題之考量，因此無法做出 nab-paclitaxel plus gemcitabine 在 Karnofsky 體能狀態(Karnofsky performance status)在 70 或 80 之轉移性胰臟癌病患次群組的的建議。

試驗期間未收集生活品質相關資料，因此無法評估藥物毒性和不良事件是否可能抵消生存的效益。

相對安全性：

nab-paclitaxel 治療相關的不良事件，包括嗜中性白血球低下、疲勞、週邊神經病變、骨髓毒性、敗血症、肺炎血小板減少、關節痛、肌痛、胃腸道疾病和貧血等均有較高的發生率。樞紐試驗中，因不良事件導致死亡的病患在二個治療組均約 4%，敗血症和肺炎是 paclitaxel albumin plus gemcitabine 組死亡的常見原因。

在全球約 182,439 位病患已暴露於 nab-paclitaxel 藥品治療之下的近期定期安全性更新報告顯示：nab-paclitaxel 藥品有包括骨髓抑制、神經毒性、胃腸道事件、肌痛和關節痛、過敏反應、顱神經麻痺、心臟毒性、Stevens-Johnson 症候群及毒性表皮溶解症(toxic epidermal necrolysis)等持續發現的風險。

PBAC 認為臨床試驗數據可充分支持 nab-paclitaxel plus gemcitabine 在療效方面優於 gemcitabine monotherapy，但在相對安全性上則無充分支持。SMC 則認為 paclitaxel albumin



plus gemcitabine 治療導致之不良事件一般而言可以減少劑量，延遲或停止治療及/或施予支持療法進行管理。

- 四、 醫療倫理：無相關資料可供參考。
- 五、 成本效益：廠商分析結果顯示，nab-paclitaxel, gemcitabine 合併治療與 gemcitabine 單一治療及 cisplatin, gemcitabine 合併治療相比，ICER 值分別約為新台幣 300 萬元/QALY 及新台幣 600 萬元/QALY。查驗中心認為廠商報告雖有幾項疑義(詳內文)，但整體而言可堪參考。
- 六、 財務衝擊：廠商認為本品與 gemcitabine 合併使用，將取代其他轉移性胰臟癌病人的第一線治療組合，包括 gemcitabine 單一治療、TS-1 單一治療、gemcitabine, TS-1 合併治療、gemcitabine, cisplatin 合併治療、gemcitabine, erlotinib 合併治療、5-FU 等。廠商預估本品納入給付後第一年至第五年間約有 100 人至 500 人接受本品治療，藥費約為 2,600 萬元至近 2.3 億元，若考量本品納入給付後各種藥品組合改變所產生的整體藥費影響，預估第一年至第五年間藥費約 2,800 萬元至 2.3 億元，若再考慮其他衍生醫療費用（如注射費及藥事費等），則預估本品納入健保給付後將為健保帶來約 2,800 萬至 2.4 億元的醫療支出。
- 查驗中心認為廠商之財務影響分析應為低估，假設第一線治療後約有 50% 仍持續惡化而須本品治療，則接受本品治療的人數在第五年時可能較廠商預估增加近百人，本品之第一年至第五年藥費預估約為 3,500 萬元至 3.5 億元，若考量本品納入給付後各種藥品組合改變所產生的整體藥費影響，則預估第一年至第五年間將為健保帶來約 3,800 萬元至 3.6 億元的藥費支出，若再考慮其他衍生的醫療費用（如注射費及藥事費等），則預估本品納入健保給付後將為健保帶來約 3,800 萬至 3.7 億元的醫療支出。

表一 本次提案藥品與目前健保已收載藥品（參考品）之比較資料

	本案藥品	參考品 1
商品名	Abraxane	TS-1
主成分/含量	Paclitaxel 100 mg / vial	tegafur 20mg gimeracil 5.8mg oteracil potassium 19.6
劑型/包裝	凍晶注射劑/ 100 mg	膠囊/ 20mg, 25mg
WHO/ATC 碼	L01CD01	L01BC53
主管機關許可適應症	Abraxane 合併 gemcitabine，做為轉移性胰臟癌患者之第一線治療	胃癌術後輔助性化療，用於罹患 TNM STAGE II (排除 T1)，IIIA 或 IIIB 胃癌且接受過胃癌根治性手術的成年患者。治療無法切除的晚期胃癌。適用於治療局部晚期或轉移性胰臟癌病人。
健保給付條件	審議中	適用於治療局部晚期或轉移性胰臟癌病人。
健保給付價	審議中	20 mg: 193 元; 25 mg: 217 元
仿單建議劑量與用法	28 天治療週期內，第 1、8 及第 15 天給藥 125 mg/m ²	依據體表面積之成人初始劑量，一般劑量 80-120mg/天。
療程	28 天	給藥 28 天，停藥 14 天
每療程花費	審議中	每 42 天療程 32,424 元†
參考品建議理由（請打勾“✓”）		
具直接比較試驗 （head-to-head comparison）		
具間接比較 （indirect comparison）		
近年來，最多病人使用或使用量最多的藥品		
目前臨床治療指引建議的首選		

其他考量因素，請說明：治療地位相同	✓
-------------------	---

註：若經審議認定本品屬於突破創新新藥，則表列之參考品僅供療效比較，而不做為核價之依據；若審議認定本品尚不屬於突破創新新藥，則表列之參考品可做為療效比較及核價之依據。

†依體表面積 1.6 m^2 進行計算。

表二 主要醫療科技評估組織之給付建議

來源	最新給付建議
PBAC (澳洲)	<p>2014 年 3 月</p> <p>僅給付用於轉移性胰臟癌(Stage IV)病患之一線治療。適用的病患群體為 ECOG 小於 2，且先前未曾接受過 PBS 給付之治療的病患，治療必須與 gemcitabine 合併使用。治療至疾病惡化即終止，不能用於輔助治療。總投藥四個週期。</p> <p>建議病患最大身體表面積 2.2 平方米(相當於 120 公斤)的最大劑量為 275 mg。</p> <p>在是否可能有浪費方面的考量，由於 nab-paclitaxel 有 100mg 小瓶裝，PBAC 建議只給付 100 mg vial 包裝之 nab-paclitaxel。</p>
CADTH/pCODR (加拿大)	<p>2014 年 9 月</p> <p>關鍵樞紐試驗中雖排除局部晚期胰臟癌病患，但 pERC 認為局部晚期不可切除或轉移性胰臟癌的典型治療很類似，最終結論治療不限定於轉移性胰臟癌病患，同意給付 nabpaclitaxel (Abraxane) plus gemcitabine 作為局部晚期不可切除或轉移性胰臟癌的一線治療，但 pCODR 建議須待 <u>nab-paclitaxel, gemcitabine</u> 合併療法的成本效益改善至可接受的程度後，才給付於日常體能狀態介於 Kamosky 氏量表 (Kamosky scale, KPS) 100-70 之間或 ECOG 分數介於 0-2 分之病人。</p>
NICE (英國)	<p>2014 年 12 月</p> <p>Nab-paclitaxel plus gemcitabine 相較於 gemcitabine alone 雖有較佳的臨床效果，但 nab-paclitaxel plus gemcitabine 與 grade 3 或 4 不良事件的發生率較高具相關性。而交錯治療比較顯示，Nab-paclitaxel plus gemcitabine 與 gemcitabine plus capecitabine 有類似的無惡化存活期與整體存活期臨床益處，且 FOLFIRINOX 可能較 nab-paclitaxel plus gemcitabine 有更佳的臨床效果。此外，NICE 委員認為此合併療法符合臨終條款，但其 ICER 值仍遠高於可接受的範圍，因此 NICE 不建議 Paclitaxel albumin-bound nanoparticles 併用 gemcitabine 於先前未治療之成人轉移性胰臟癌。</p>

註：CADTH 為 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 加拿大藥品及醫療科技評估機構的縮寫；

pCODR 為 pan-Canadian Oncology Drug Review 加拿大腫瘤藥物共同評估組織的縮寫，於 2014 年 4 月併入 CADTH；

PBAC 為 Pharmaceutical Benefits Advisory Committee 藥品給付諮詢委員會的縮寫；

NICE 為 National Institute for Health and Care Excellence 國家健康暨照護卓越研究院的縮寫。

【亞柏杉注射劑】醫療科技評估報告

報告撰寫人：財團法人醫藥品查驗中心醫藥科技評估組
報告完成日期：民國 104 年 9 月 7 日

前言：

近年來世界各國積極推動醫療科技評估制度，做為新藥、新醫材給付決策參考，以促使有限的醫療資源能發揮最大功效，提升民眾的健康福祉。醫療科技評估乃運用系統性回顧科學實證證據的方式，對新穎醫療科技進行療效與經濟評估。為建立一專業、透明、且符合科學性的醫療科技評估機制，財團法人醫藥品查驗中心（以下簡稱查驗中心）受衛生福利部委託，對於建議者向衛生福利部中央健康保險署（以下簡稱健保署）所提出之新醫療科技給付建議案件，自收到健保署來函後，在 42 個日曆天內完成療效與經濟評估報告（以下稱本報告），做為全民健康保險審議藥品給付時之參考，並於健保署網站公開。唯報告結論並不代表主管機關對本案藥品之給付與核價決議。

本報告彙整國外主要醫療科技評估組織對本案藥品所作之評估結果與給付建議，提醒讀者各國流行病學數據、臨床治療型態、資源使用量及單價成本或健康狀態效用值可能與我國不同。另本報告之臨床療效分析僅針對本建議案論述，讀者不宜自行引申為其醫療決策之依據，病人仍應與臨床醫師討論合適的治療方案。

一、疾病治療現況 [1-7]

胰臟癌好發於中老年人[1]，男性罹病率約為女性之2倍，在美國與西歐每 100,000 人口當中，每年之發生率約為 9 至 10 例[2]。在美國，胰臟癌死亡率為全世界之冠，所有的癌症死亡者中有 5 % 是胰臟癌，它在所有癌症死亡原因排名為第四位（僅次於肺癌、大腸直腸癌，與乳癌），而且其發生率有增加之趨勢[2]。根據 Krain 之統計，1970 年美國的胰臟癌發生率較 1930 年增加了 3 倍[2]；日本同時段時間內胰臟癌之發生率也增加了 4 倍之多[2]。在台灣，根據衛生福利部所發布之十大癌症死因中，胰臟癌在男性與女性皆位居第八位，其年齡標準化死亡率分別為每 10 萬人口有 5.26 人與 3.56 人，且其發生率與死亡率也有增加之趨勢[2]。

致病原因

胰臟癌之發生原因至今仍然不明[1]。根據流行病學的統計顯示：年齡增加、抽菸、男性、慢性胰臟炎（chronic pancreatitis）、胰臟癌家族史以及某些基因變異

(如K-ras-activating mutations, BRCA2 mutation) 是胰臟癌之確定危險因子[1]。而有關基因的分子標記，國內學者於2013年11月發表於*Gastroenterology*期刊[3]，該研究團隊利用獨創的組織工程技術結合生物及臨床資訊分析，發現人類胰臟癌中存在一6個基因的分子標記，可以反應腫瘤幹細胞的活性並可預估胰臟癌病人手術後的預後[3]。

實驗室檢查及診斷

一般而言，胰臟癌的確診無法單獨由實驗室檢查結果判讀[1, 2]。在胰臟癌之各種腫瘤標記之中，以CA 19-9之敏感性及特異性較高，配合超音波檢查可以診斷80%以上之胰臟癌，然而這些癌症都屬於較晚期之癌症[2]。真正屬於早期及小型之胰臟癌，不論檢查血清之CA 19-9或CEA都很少發現異常，因此早期診斷胰臟癌仍十分困難[2]。在影像學診斷部分，腹部超音波是一種用來診斷的傳統影像工具[2]。電腦斷層掃描則是用來評估疾病侵犯程度與是否可以切除(resectability)的最好方法之一[2]。其他方法包括，磁振共振(magnetic resonance imaging, MRI)、膽道胰管磁振造影術(magnetic resonance cholangiopancreatography, MRCP)、正子放射掃描(positron emission tomography)、內視鏡逆行性膽胰攝影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)、胰管鏡(pancreatoscopy)、內視鏡超音波(endoscopic ultrasound, EUS)及腫瘤標記(tumor markers)等[2]。

治療

若胰臟癌尚能完全手術切除時，應以手術療法為優先[1]，但幾乎80%至90%以上的胰臟癌，發現時都已無法手術治療，五年的存活率都低於5% [2, 4, 5]。研究指出，對於轉移性的胰臟癌，存活的時間中位數約為6個月[6]，只有不到3%的病人可以存活5年以上[7]。對於胰頭部癌，手術方式較複雜，通常是採用胰十二指腸切除術(或稱輝普氏手術Whipple's operation) [1, 2]。如果是胰體部或尾部癌，通常採取部分或全部胰切除術[2]。至於膽管與腸道阻塞之併發症則一般進行繞道手術，改善生活品質[2]。近年來有許多不必開刀的方法也能用來疏通受阻塞之膽管與腸道，包括經皮穿肝膽道引流術(percutaneous transhepatic cholangiography and drainage, PTC-D)、內視鏡逆行性膽導引流(endoscopic retrograde biliary drainage, ERBD)及用於膽管與腸道之可擴張金屬支架(self-expandable metal stent) 等[2]。目前的標準治療在手術後會給予輔助性化學治療(adjuvant chemotherapy)以及合併或不合併化學放射治療法(chemoradiation)。至於診斷時已無法完全切除之患者，則以5-FU 或gemcitabine之單獨化學治療或合併化學放射治療(chemoradiation)為治療選擇[6]。而台大研究團隊於2013年10月發表於*Lancet Oncol* [8] 針對已手術切除之胰臟癌患者，其術後的不同輔助療法(adjuvant treatments) 之間進行療效比較，其中，比較項目包

括：gemcitabine、fluorouracil、gemcitabine 合併放射治療、fluorouracil合併放射治療等6種治療，作者以系統性文獻回顧及貝氏網絡統合分析進行相互間的療效比較[8]。結果發現，化學治療合併化學放射治療對於病人的存活率沒有助益且產生的毒性大於單獨的化學治療[8]。

Gemcitabine 為晚期胰臟癌的標準療法，其整體存活時間（overall survival，OS）優於fluorouracil [4, 9, 10]。儘管過往研究已對多種含gemcitabine的組合療法進行評估，但目前僅有erlotinib + gemcitabine組合療法展現出優於gemcitabine 的存活效益，且效益幅度也不大[1, 11, 12]。Fluorouracil/leucovorin+irinotecan+oxaliplatin（FOLFIRINOX）是一種不含gemcitabine的組合療法；在體能狀態為0到1分的轉移性胰臟癌患者身上，近期研究已證實使用FOLFIRINOX療法時的整體存活期中位數為11.1個月，優於gemcitabine 整體存活期中位數的6.8個月[13]。不過，由於FOLFIRINOX 的使用會伴隨顯著的毒性反應，因此這項療法僅適用於體能狀態良好的病人，而且必須施行嚴密的監測[14]。在台灣，erlotiniba、oxaliplatinb和irinotecanc等藥品無使用於胰臟癌的適應症[15]。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況 [15-18]

paclitaxel於國內已有多項同成分藥品上市並獲健保給付，給付項目包括晚期卵巢癌、轉移性乳癌、非小細胞肺癌、晚期卵巢癌、愛滋病相關卡波西氏肉瘤之第二線療法等[15]，但本案申請藥品paclitaxel為結合白蛋白形式。

與本申請藥品paclitaxel同屬為Antineoplastic and Immunomodulating agents/Antineoplastic agents/ Plant Alkaloids and other Natural products/Taxanes類別(L01CD)，且已於健保給付的品項除本案paclitaxel(L01CD01)外，另有docetaxel(L01CD02)，給付項目包括乳癌、非小細胞肺癌、前列腺癌、頭頸癌、胃腺癌。[15,16]

另查詢衛生福利部食品藥物管理署，藥品許可證暨相關資料查詢作業，於適應症(藥品)部分以關鍵字「胰臟癌」查詢，共有12個未註銷藥品品項。另藥品之主成分包括：fluorouracil、gemcitabine及Tegafur+gimeracil+oteracil potassium複方口服製劑，摘要如下表。

表四與本案藥品具有相近治療地位之藥品：我國上市與健保給付狀況[15-18]

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	單位含量	健保現行 給付條件
L01BC02	結腸癌、直腸癌、乳癌、胃癌、	注射劑	50mg/mL	查無給付

Fluorouracil (Fluracil injection)	胰臟癌、不可以手術之胃腸道乳 部惡性腫瘤的姑息療法			規範
L01BC05 Gemcitabine	1.非小細胞肺癌 2.胰臟癌 3.膀胱 癌 4.Gemcitabine 與paclitaxel 併 用，可使用於曾經使用過 anthracycline 之局部復發且無法 手術切除或轉移性之乳癌患者。 5.用於曾經使用含鉑類藥物 (PLATINUM-BASED)治療後復發 且間隔至少6 個月之卵巢癌，作 為第二線治療。	注射劑 或凍晶 注射劑	38 至40 mg/ml (注 射劑)，或 228mg/vial (凍晶注射 劑)	限用於晚 期或無法 手術切除 之非小細 胞肺癌及 胰臟癌病 人。
Tegafur Gimeracil oteracil potassium	(一)胃癌: 1、胃癌術後輔助性化 療,TS-1用於罹患TNM STAGE II (排除T1),IIIA或IIIB胃癌且接受過 胃癌根治性手術之成年患者。 2、TS-1適用於治療無法切除之晚 期胃癌。(二)胰臟癌:TS-1適用於治 療局部晚期或轉移性胰臟癌患 者。(三)大腸直腸癌:TS-1與 Irinotecan 合併使用於已使用含 有Oxaliplatin化學療法失敗之轉 移性大腸直腸癌患者。	膠囊劑	Tegafur 20mg , Gimeracil 5.8mg , oteracil potassium 19.6mg/ 20 mg	查無給付 規範

三、療效評估報告 (含文獻回顧摘要)

本報告主要參考 CADTH/pCODR、PBAC 及 NICE 之醫療科技評估報告及建議者提供之資料；視需要輔以其他醫療科技評估組織報告或 Cochrane/PubMed/Embase 相關文獻，以瞭解主要醫療科技評估組織之給付建議及目前相關臨床研究結果。

來源	報告日期
PBAC (澳洲)	2014 年 3 月
CADTH/pCODR(加拿大)	2014 年 9 月
NICE (英國)	2014 年 12 月

其他實證資料	SMC 2015年1月
	Cochrane/ Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	

註：SMC 為 Scottish Medicines Consortium 蘇格蘭藥物委員會的縮寫。

(一)PBAC (澳洲) [19]

澳洲 PBAC 在 2014 年 3 月發布對於「PACLITAXEL-NANOPARTICLE ALBUMIN BOUND」(Specialised Therapeutics Australia Pty Ltd)之評估報告。

PBAC 同意 Abraxane 與 gemcitabine 併用於局部晚期之無法切除或轉移之胰臟癌的一線治療。

PBAC指出，在胰臟癌的治療劑量則為在28天治療週期內，第1、8及第15天給藥125 mg/m²。PBAC建議病患最大身體表面積2.2平方米（相當於120公斤）的最大劑量為275 mg。而基於與臨床試驗中3.9個月治療期具一致性，PBAC同意總投藥四個週期。

由於澳洲衛生部(TGA)所核准的適應症僅限於轉移性疾病，因此PBAC建議 *nab-paclitaxel* 僅給付用於轉移性胰臟癌(Stage IV)病患之一線治療。適用的病患群體為ECOG小於2，且先前未曾接受過PBS給付之治療的病患，治療必須與 *gemcitabine* 合併使用。治療至疾病惡化即終止，不能用於輔助治療。

在包裝是否可能有浪費方面的考量，PBAC指出，*nab-paclitaxel* 有100mg小瓶裝，因此應不會發生250mg瓶裝之可能浪費情形，PBAC建議只給付100 mg vial 包裝之 *nab-paclitaxel*。

而在療效參考品的考量上，申請案中以 *gemcitabine monotherapy* 為主要比較品，申請商認為 *gemcitabine monotherapy* 為PBS目前列出之局部晚期或轉移性胰臟癌唯一治療。PBAC同意 *gemcitabine monotherapy* 治療為適當的比較品。但PBAC認為 FOLFIRINOX (folinic acid, fluorouracil, irinotecan and oxaliplatin) 也可以是一個潛在的比較品，但 FOLFIRINOX 治療方案未獲得PBS給付，且有顯著副作用。

主要的療效評估依據是基於一個隨機、開放標籤之多中心研究(CA046)。此試驗納入861位局部晚期無法切除或轉移的胰臟癌病患，隨機分布至 *Nab-paclitaxel*+*gemcitabine* 組或 *gemcitabine monotherapy* 組，試驗期24個月，主要療效指標為整體存活期(overall survival, OS)及無惡化存活期(progression free

survival, PFS)。試驗結果摘要如下表：

	<i>nab</i> -paclitaxel/ gemcitabine n=431	Gemcitabine n=430	Absolute difference RD	HR (95% CI)	P value ^a
Overall Survival					
ITT					
Events n (%)	333/431 (77)	359/430 (83)	6		
Censored n (%)	98/431 (23)	71/430 (17)	6		
Median, months (95% CI)	8.5 (7.89, 9.53)	6.7 (6.01, 7.23)	1.8	0.72 (0.617, 0.835)	<0.001
75th Percentile	14.8 (13.6, 15.7)	11.4 (10.1, 12.6)	3.4		
Updated ITT					
Events n (%)	380/431 (88)	394/430 (92)	4		
Median, months (95% CI)	8.7	6.6	2.1	0.72 (0.620, 0.825)	<0.0001
Progression free Survival					
ITT					
Events n (%)	277/431 (64)	265/430 (62)	2		
Censored n (%)	154/431 (36)	165/430 (38)	2		
Median, months (95% CI)	5.5 (4.47, 5.95)	3.7 (3.61, 4.04)	2.2	0.69(0.581, 0.821)	<0.001

PBAC表示該試驗品質良好，整體存活期及無惡化存活期的數據也充足。在3.9個月的試驗期間，ITT治療群組之整體存活期（OS），在paclitaxel albumin plus gemcitabine組相較於gemcitabine alone組，有統計顯著之1.8個月的改善。更新的數據更顯示整體存活期（OS）達到2.1個月的改善(8.7 vs. 6.6 months)。

但試驗期間未收集生活品質相關資料，因此無法評估藥物毒性和不良事件是否可

能抵消生存的效益。

相對安全性方面，PBAC認為*nab-paclitaxel*有不同於*gemcitabine*的安全性，3級治療相關的不良事件，包括嗜中性白血球低下，疲勞，週邊神經病變，血小板減少和貧血等有較高的發生率（≥10%的差異）。因不良事件導致死亡的病患在二個治療組則無差異。

最近一次的定期安全性更新報告顯示全球約有182,439位病患已暴露於*nab-paclitaxel*藥品治療之下。PBAC注意到有包括骨髓抑制、神經毒性、胃腸道事件、肌痛和關節痛、過敏反應、顱神經麻痺、心臟毒性、Stevens-Johnson症候群及毒性表皮溶解症(toxic epidermal necrolysis)等持續發現的風險。

PBAC認為臨床試驗數據可充分支持*nab-paclitaxel plus gemcitabine*在療效方面優於*gemcitabine monotherapy*，但在相對安全性上則無充分支持。

(二)CADTH/pCODR（加拿大）[20]

加拿大pCODR在2014年9月發布對於*Nab-paclitaxel*(Abraxane)用於胰臟癌的評估報告。

pCODR的專家審議委員會（PERC）基於其令人滿意的整體淨臨床獲益，包括對於病患價值和可控管的毒性，同意給付*nabpaclitaxel* (Abraxane) plus *gemcitabine*作為局部晚期不可切除或轉移性胰臟癌的一線治療。病患健康狀況KPS 100-70（或ECOG PS 0-2）為符合可接受的成本效益。

有關局部晚期不可切除或轉移性胰臟癌的相關疾病負擔，pERC表示病患於確診後病情常快速惡化且很快死亡，而病患因為需顯著的對症療法及支持治療以控制症狀，並穩定或改善生活品質，因此也面臨疾病治療的高負擔。pERC指出，局部晚期不可切除或轉移性胰臟癌的典型治療很類似，年輕及沒有共病的適合病患，可以更密集的使用三藥併用療法--*FOLFIRINOX*處理。但*FOLFIRINOX*治療方案具有高毒性，多數胰臟癌病患都預期無法適應*FOLFIRINOX*而較易接收*gemcitabine monotherapy*。因此pERC認為更有效及更能耐受的全身治療在此治療選擇極少的病患族群是需要的。

pCODR的主要療效證據為一個隨機、開放標籤的臨床研究(Von Hoff Z013)，評估*nab'paclitaxel plus gemcitabine*相較於*gemcitabine alone*在previously untreated metastatic adenocarcinoma of the pancreas病患群體的臨床效益。pERC結論認為*nab'paclitaxel plus gemcitabine*相較於*gemcitabine monotherapy*有統計學顯著的整

體存活率改善(1.8 months, HR 0.72 95%CI 0.62 to 0.83)。pERC表示，對於面臨病情急速惡化、壽命短且治療選擇很少的病患，1.8個月總存活率的改善被認為是具有臨床意義的。

此外，pERC指出，無惡化存活期(progression free survival)和病患的一年期(35% vs 22%)與二年期(9% vs. 4%)存活比例也有統計顯著改善。pERC指出，試驗中大多數患者的KPS狀態為100，90或80，少數為70，因此pERC同意 nab'paclitaxel plus gemcitabine治療方案適用此病患群體。但pERC也指出，此試驗中排除局部晚期胰臟癌病患，委員會在討論中承認在證據上有此部分的差距，也討論局部晚期胰臟癌的病患是否納入給付。最終pERC結論治療不限定於轉移性胰臟癌病患，而擴展到局部晚期不可切除的胰臟癌。

在毒性方面，nab-paclitaxet plus gemcitabine相較於gemcitabine monotherapy有更多的3級和4級不良事件(89% vs. 75%)，二組的死亡人數則為類似（各約4%）。整體而言，pERC認為與nab'paclitaxel及gemcitabine相關的毒性是可預期及可管理的。但pERC也注意到，試驗中75歲以上病患發生嚴重的不良反應及不良反應的比率較高，停藥的發生率亦較高，因此pERC會中針對≥75歲病患是否適宜接受nab'paclitaxet plus gemcitabine進行討論，pERC最終結論不限制治療，但提醒腫瘤治療專家對於≥75歲病思考慮是否給予ab'paclitaxet plus gemcitabine治療時應謹慎評估病患的整體健康情形。

而試驗中未測量生活品質相關數據，因此pERC無法確定nab-paclitaxel plus gemcitabine對病患生活品質的影響。

(三)NICE（英國）[21]

英國NICE在2014年12月發布對於albumin-bound-paclitaxel併用gemcitabine用於先前未治療之轉移性胰臟癌的評估報告。

NICE的評估結論認為Nab-paclitaxel plus gemcitabine相較於gemcitabine alone有較佳的臨床效果，但也與grade 3以上之更多的不良反應具相關性。Nab-paclitaxel plus gemcitabine及gemcitabine plus capecitabine顯示有類似的無惡化存活期與整體存活期的臨床益處，但nab-paclitaxel plus gemcitabine也與grade 3或4不良事件的發生率較高具相關性。FOLFIRINOX可能較nab-paclitaxel plus gemcitabine有更佳的臨床效果。因此NICE不建議Paclitaxel albumin-bound nanoparticles併用gemcitabine於先前未治療之成人轉移性胰臟癌。

相關層面的考量摘述如下：

在病患的臨床需求，包括替代療法的可用性方面，NICE的專家表示，先前未治療之轉移性胰臟癌的預後很差：很多病患在早期未被診斷出罹患胰臟癌直到癌症已轉移，且先前未曾接受過治療，此類病患的生存期可能只有2~6個月。目前治療選擇的療效有限或毒性顯著。因此，此治療選擇在此領域有其價值。

技術優點方面，包括此新藥於醫療照護是否具有顯著利益和實質影響潛力之考量，NICE委員會理解nab-paclitaxel是paclitaxel的一種新穎劑型，且此疾病領域有未被滿足的醫療需求。但NICE委員會認為健康相關益處應以QALY於模型中適當獲取，NICE委員會認為nab-paclitaxel未提供轉移性胰臟癌治療的跨躍變化。

就治療定位而言，NICE委員會認為，nab-paclitaxel plus gemcitabine可考慮用於能夠容忍相關不良事件之病患。

有關nab-paclitaxel於臨床實務之相關性及相關證據的可用性及品質，NICE委員會表示，申請商提供之療效證據來自CA046臨床研究。CA046臨床研究是一項III期國際多中心的開放標籤隨機分派研究，比較nab-paclitaxel plus gemcitabine相較於gemcitabine alone用於先前未治療，且其Karnofsky體能狀態量表(KPS)在70以上的之轉移性胰臟癌病患的療效。相較於英國臨床實務中所治療的病患，參與CA046臨床研究的受試病患較年輕；此外，沒有英國的治療中心參與該研究。

在不良反應方面，臨床專家表示：nab-paclitaxel plus gemcitabine的不利影響雖然嚴重的，但可以管理。而NICE委員會在審查CA046試驗及Conroy試驗，二個有關nab-paclitaxel plus gemcitabine及FOLFIRINOX二治療方案之毒性不良事件資料時，其間不良事件資料之差異無法可靠地確定資料的可用性。而nab-paclitaxel最常見的臨床顯著不良反應為嗜中性白血球低下(Neutropenia)，周圍神經病變(peripheral neuropathy)，關節痛/肌痛及胃腸道疾病。

證據的不確定性方面，NICE委員會表示，沒有比較nab-paclitaxel plus gemcitabine與FOLFIRINOX或gemcitabine plus capecitabine的head-to-head試驗數據。此外，CA046研究中沒有收集健康相關的生活品質數據，因此委員會認為很難判斷病患對nab-paclitaxel plus gemcitabine對於毒性的可接受性。而臨床有效性的估算，包括支持性證據的強度等方面，CA046試驗顯示，nab-paclitaxel plus gemcitabine相較於gemcitabine alone具統計顯著之延長整體存活期(median gain of 2.1 months)和無惡化存活期(median gain of 1.8 months)，以及有更高反應率(relative risk of 3.19 to 3.81)。交錯治療比較顯示，nab-paclitaxel plus gemcitabine相較於FOLFIRINOX可能與較短的整體存活期和無惡化存活期具相關性，而相較於gemcitabine plus capecitabine則有相似的整體存活期和無惡化存活期。

至於是否有任何臨床相關次群組有療效差異之證據的考量，申請商提出一份Karnofsky 體能狀態(Karnofsky performance status)在 70 或 80 之轉移性胰臟癌病患次群組的分析。NICE 委員會經評估後結論認為，基於生物性和臨床上的合理

性，以及次群組療效證據的強度，無法排除 Karnofsky 體能狀態在 90 或 100 之病患在此議題之考量，因此無法做出 nab-paclitaxel plus gemcitabine 在 Karnofsky 體能狀態(Karnofsky performance status)在 70 或 80 之轉移性胰臟癌病患次群組的建議。

在有關生命臨終的考量及平等性的考量與社會價值判斷等層面，Nab-paclitaxel plus gemcitabine 當與 FOLFIRINOX 或 gemcitabine plus capecitabine 等療法相較，不適用 extension-to-life 的準則，委員會會議中也沒有關於平等性考量的議題被提出。

(四)其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭) [22]

蘇格蘭 SMC 在 2015 年 1 月發布對於 albumin-bound-paclitaxel (Abraxane)(Celgene Ltd.)用於胰臟癌的評估報告。

蘇格蘭SMC審理此案是依據生命臨終及孤兒藥審議流程。

NHS Scotland接受paclitaxel albumin (Abraxane®)與gemcitabine併用於成人轉移性胰臟癌之第一線治療。

主要的療效評估依據是基於一項III期、開放標籤的隨機分派研究(CA046)，paclitaxel albumin plus gemcitabine治療方案相較於gemcitabine alone可改善中位整體存活期1.8個月。相對療效證據摘要如下：

CA046 研究之主旨在於比較 paclitaxel albumin plus gemcitabine 與 gemcitabine alone 用於先前未治療及其 KPS ≥ 70 之轉移性胰臟癌病患，病患依 KPS score (70 to 80 versus 90 to 100)、是否肝轉移及地理區域(Australia versus Eastern Europe versus Western Europe versus North America)以 1:1 比例分層隨機分佈至 paclitaxel albumin plus gemcitabine (n=431) or gemcitabine alone (n=430)組。paclitaxel albumin plus gemcitabine 組的病患接受的藥物劑量為 28 天療程中，第一、八及第十五天，30 至 40 分鐘內靜脈注射 paclitaxel albumin $125\text{mg}/\text{m}^2$ ，接著在超過 30 分鐘的速度下靜脈注射 gemcitabine $1000\text{mg}/\text{m}^2$ ；gemcitabine 組的病患則是在 28 天療程中，第一、八及第十五天，在超過 30 分鐘的速度下靜脈注射 gemcitabine $1000\text{mg}/\text{m}^2$ ，治療持續到疾病進展或發生不可接受的毒性。

在ITT治療群組之主要的試驗結果，整體存活期 (OS) 定義為自隨機分派日

期起之各種原因導致死亡的時間，paclitaxel albumin plus gemcitabine組相較於gemcitabine alone組有統計顯著之1.8個月的改善(8.5 versus 6.7 months) (hazard ratio [HR] 0.72, 95% confidence interval [CI]: 0.62 to 0.83, $p < 0.001$)。除了年齡75歲以上及carbohydrate antigen基礎值19-9 (CA19-9)二次族群在二治療組未顯示具統計顯著之差異外，多數次群組的治療效果也偏好paclitaxel albumin plus gemcitabine組。

次要療效指標中位無惡化存活期 (PFS) paclitaxel albumin plus gemcitabine組相較於gemcitabine單獨治療組延長了1.8個月(5.5 versus 3.7 months respectively, HR 0.69 [95% CI: 0.58 to 0.82 $p < 0.001$])。PFS的治療結果除了 ≥ 75 歲的病患，一致偏好paclitaxel albumin plus gemcitabine組。

截止2013年5月的療效更新數據顯示整體存活期 (OS) 在paclitaxel albumin plus gemcitabine組相較於gemcitabine alone組有統計顯著之2.1個月的改善(8.7 vs. 6.6 months) (HR 0.72 [95% CI: 0.62 to 0.82, $p < 0.0001$])。

各組病患接受後續抗癌治療的比例相似，paclitaxel albumin plus gemcitabine組為38%，gemcitabine 單獨治療組為42%。

KPS 70 to 80 的次群組病患大約佔40%的ITT人數，其中接受paclitaxel albumin plus gemcitabine者 (N = 179) 相較於接受gemcitabine alone者 (n=161) 之中位整體存活期分別為7.6個月與4.3個月(HR 0.68 [95% CI: 0.56 to 0.82], $p < 0.0001$)。

但研究報告中未進行生活品質的評估。

相對安全性證據摘要：

CA046 研究中，nab'paclitaxet plus gemcitabine 相較於 gemcitabine monotherapy 與更多不良事件相關。安全性數據顯示，與 gemcitabine monotherapy 相較，paclitaxel albumin plus gemcitabine 雖有療效但會增加毒性，特別是骨髓毒性，敗血症，肺炎和周圍神經病變。

幾乎所有在 CA046 研究中治療的病患都有報告不良事件。三級以上且 paclitaxel albumin plus gemcitabine 組相較於 gemcitabine 組差異達5%以上之治療相關不良事件包括嗜中性白血球低下(33% versus 21%)、疲勞(17% versus 7%)、白血球減少(9% versus 4%)，週邊感覺神經疾病(peripheral sensory neuropathy)(8% versus 0%)及週邊神經疾病(peripheral neuropathy) (8% versus 0%)。因不良事件導致死亡的病患在二個治療組均約4%;敗血症(sepsis)和肺炎(pneumonitis)是 paclitaxel albumin plus gemcitabine 組死亡的常見原因。

相關臨床有效性議題之討論彙整如下：

胰臟癌在蘇格蘭是男性及婦女因癌症死亡的第五大原因。在蘇格蘭，轉移性胰臟癌的5年中位整體存活期小於6個月。胰臟癌目前的治療選擇很有限。Gemcitabine單藥治療為現行標準的一線化療。非常適合的病患可提供oxaliplatin, irinotecan, disodium folinate and fluorouracil (FOLFIRINOX)以off-label的方式進行治療。但此些選項的療效(gemcitabine)和耐受性(FOLFIRINOX)都有其限制。因此，在化療方面的療效和耐受性二方面都存在未被滿足的需求。

納入研究之病患的KPS指數均在70以上，在CA046研究中，paclitaxel albumin plus gemcitabine組相較於gemcitabine組具統計顯著的1.8個月生存利益(median OS, 8.5 versus 6.7 months respectively)。在KPS指數70~80的次群組分析，中位整體存活期的生存利益更高達3.3個月。

CA046研究為開放標籤研究設計，此為腫瘤研究之標準做法。在統計分析及放射性檢閱中都有盲樣的獨立審查，因此研究的開放標籤設計應不至於影響到療效結果；但是，其可能影響到不良事件的報告。在paclitaxel albumin plus gemcitabine及gemcitabine組分別有17%與12%的違反計畫書事件。最常見的違反計畫書事件為不符合計畫書之納入和排除標準（兩組各為7%），其餘為給藥劑量錯誤。研究非於英國進行的，但有納入西歐的病患。

75歲以上病患的次群組(paclitaxel albumin plus gemcitabine組及gemcitabine組分別為41人及49人)，耐受性較差，並且整體存活期較偏好gemcitabine單藥治療。次群組分析也顯示，paclitaxel albumin plus gemcitabine治療在CA19-9值正常的病患，治療好處是不確定的。

此外，接受paclitaxel albumin plus gemcitabine治療的病患發生不良事件的頻率較高，由於此些病患接受治療已是生命的最後幾個月，基於paclitaxel albumin plus gemcitabine治療所大幅增加的毒性，此治療僅針對狀態良好的病患為可行，但paclitaxel albumin plus gemcitabine治療導致之不良事件一般而言可以減少劑量，延遲或停止治療及/或施予支持療法進行管理。此外，研究中並未測量病患的生活品質。

一個交錯治療比較(Mixed Treatment Comparison, MTC)被用以評估 paclitaxel albumin plus gemcitabine 相較於 gemcitabine plus capecitabine (GEMCAP)與 FOLFIRINOX 的臨床療效。但本案申請公司指出，這些比較都沒有基礎案例方面的分析，包括在經濟部分的情境分析。SMC 諮詢臨床專家，臨床專家建議 gemcitabine 是最合適的比較品。

臨床專家強調 paclitaxel albumin plus gemcitabine 的生存效益較現有治療及 gemcitabine monotherapy 佳。其認為，aclitaxel albumin plus gemcitabine 的治療定位可與 gemcitabine monotherapy 相同定位，或對於 FOLFIRINOX 無法耐受或有禁忌之病患。

病患代表和臨床專家參與會議（PACE）所提出之觀點如下：

1. Paclitaxel albumin 併用 gemcitabine 可增加此預後極差及治療方式有限疾病的治療選擇
2. Paclitaxel albumin 在有限的剩餘幾個月之疾病背景下所提供的整體存活期改善對病患及其家屬具有特別意義。

相較於gemcitabine monotherapy，Paclitaxel albumin的加入在疾病穩定度方面有更好及更延長的幫助，而在與FOLFIRINOX治療方案相較則提升了病患對於治療的耐受性。

2. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

本報告用於搜尋 Cochrane/ Embase 電子資料庫之方法說明如下：

以下列 PICOS 做為搜尋條件，即搜尋符合本次建議新藥給付條件下之病人群（population）、治療方法（intervention）、療效對照品（comparator）、療效測量指標（outcome）及研究設計與方法（study design），其搜尋條件整理如下：

Population	納入條件：adenocarcinoma of the pancreas 排除條件：未設限
Intervention	paclitaxel albumin
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	RCT 或 Systematic Review

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/ Embase 等文獻資料庫，於 2015 年 8 月 6 日，以[paclitaxel albumin]做為關鍵字進行搜尋。Embase 資料庫之資料搜尋策略如下：

Embase 資料庫之搜尋策略：

#2	#1 AND ('controlled clinical trial'/de OR 'phase 3 clinical trial (topic)'/de OR 'retrospective study'/de) AND 'pancreas cancer'/de AND ('albumin'/de OR 'paclitaxel'/de)
#1	'paclitaxel'/exp OR paclitaxel AND ('albumin'/exp OR albumin)

(2) 搜尋結果

以paclitaxel albumin作為關鍵搜索字，於Cochrane資料庫中搜尋，至2015年8月6日止僅查獲一篇Von Hoff於2013年發表之”Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine”[23]，此篇臨床研究文獻亦為NICE、PBAC、CADTH及SMC等各國醫療科技評估單位據以做為療效證據參考的CA046關鍵樞紐試驗，已於前述章節摘要報告過，此處不再贅述。

Embase資料庫中有關paclitaxel albumin用於胰臟癌治療之文獻，排除一篇無摘要之文獻，共查獲22篇相關文獻。但閱讀相關文獻摘要後，再排除一篇胰臟癌治療有關生物標記物於未來治療發展之生物學和分子方面的探討[24]、一篇白蛋白結合的紫杉醇（Abraxane®）於黑素瘤，肺癌，膀胱癌，食道癌，胰臟癌，乳腺癌等與carboplatin組合之最大耐受劑量（MTD）探討[25]，一篇針對晚期癌症治療發生靜脈血栓栓塞（VTE）的發病率和風險因素之探討[26]，一篇難治性胰臟癌治療之CA19-9變化於早期評估之PFS和OS預測[27]及十一篇關於藥物輸送載體之奈米技術探討的文獻 [28-38]外，有三篇探討Nab-紫杉醇合併gemcitabine作為成人胰臟癌一線治療，與gemcitabine單獨治療相比，nab-紫杉醇+gemcitabine可顯著延長中位總生存期之回顧性文章[39-41]；有一篇回顧2013年ASCO年會（摘要#4005，#4058和#4059）提出的結果，並比較了2011年FOLFIRINOX數據的文章[42]；有一篇總結2013年美國臨床腫瘤學會胃腸道癌症研討會4摘要（#148，#233，#158，#291）的文章[43]；以及二篇nabpaclitaxel第三期臨床試驗的文獻[44-45]。未有超越澳洲PBAC、英國NICE、加拿大pCODR及蘇格蘭SMC評估報告之相關臨床試驗。

(五)建議者提供之資料

本案申請者於申請資料中檢附澳洲 PBAC、英國 NICE 及加拿大 pCODR 評估報告、經濟效益文獻及財務影響估算等資料，但未檢附本案藥品之療效相關文獻，也無本案藥品於國內實施種族特異性及安全性臨床試驗資料。

四、療效評估結論

1. 參考品：

paclitaxel 於國內已有多項同成分藥品上市並獲健保給付，給付項目包括晚期卵巢癌、轉移性乳癌、非小細胞肺癌、晚期卵巢癌、愛滋病相關卡波西氏肉瘤之第二線療法，未給付於胰臟癌，且本案申請藥品 paclitaxel 為結合白蛋白形式。

經查詢衛生福利部食品藥物管理署，藥品許可證暨相關資料查詢網頁，核准用於「胰臟癌」適應症之藥品主成分包括：fluorouracil、gemcitabine 及 Tegafur+gimeracil+oteracil potassium 複方口服製劑。Gemcitabine 為現行晚期胰臟癌的標準療法。

PBAC 同意 gemcitabine monotherapy 治療為適當的療效比較品。但 PBAC 認為 FOLFIRINOX (folinic acid, fluorouracil, irinotecan and oxaliplatin) 也可以是一個潛在的比較品，但在台灣，erlotinib、oxaliplatin 和 irinotecan 等藥品無使用於胰臟癌的適應症。

由於本案藥品為與 gemcitabine 合併使用，因此無適當的核價參考品。

2. 主要醫療科技評估組織之給付建議：

澳洲 PBAC 2014 年 3 月	僅給付用於轉移性胰臟癌(Stage IV)病患之一線治療。適用的病患群體為 ECOG 小於 2，且先前未曾接受過 PBS 給付之治療的病患，治療必須與 gemcitabine 合併使用。治療至疾病惡化即終止，不能用於輔助治療。總投藥四個週期。 建議病患最大身體表面積 2.2 平方米（相當於 120 公斤）的最大劑量為 275 mg。 在是否可能有浪費方面的考量，由於 nab-paclitaxel 有 100mg 小瓶裝，PBAC 建議只給付 100 mg vial 包裝之 nab-paclitaxel。
加拿大 pCODR 2014 年 9 月	關鍵樞紐試驗中雖排除局部晚期胰臟癌病患，但 pERC 認為局部晚期不可切除或轉移性胰臟癌的典型治療很類似，最終結論治療不限定於轉移性胰臟癌病患，同意給付 nabpaclitaxel (Abraxane) plus gemcitabine 作為局部晚期不可切除或轉移性胰臟癌的一線治療。病患健康狀況 KPS 100-70(或 ECOG PS 0-2) 為符合可接受的成本效益。
英國 NICE 2014 年 12 月	Nab-paclitaxel plus gemcitabine 相較於 gemcitabine alone 雖有較佳的臨床效果，但 nab-paclitaxel plus gemcitabine 與 grade 3 或 4 不良事件的發生率較高具

	相關性。而交錯治療比較顯示，Nab-paclitaxel plus gemcitabine 與 gemcitabine plus capecitabine 有類似的無惡化存活期與整體存活期臨床益處，且 FOLFIRINOX 可能較 nab-paclitaxel plus gemcitabine 有更佳的臨床效果。因此 NICE 不建議 Paclitaxel albumin-bound nanoparticles 併用 gemcitabine 於先前未治療之成人轉移性胰臟癌。
蘇格蘭 SMC 2015 年 1 月	審理此案是依據生命臨終及孤兒藥審議流程。 NHS Scotland 接受 paclitaxel albumin (Abraxane®) 與 gemcitabine 併用於成人轉移性胰臟癌之第一線治療。

3. 相對療效與安全性（人體健康）：

相對療效：

主要的療效評估依據是基於一個隨機、開放標籤之多中心研究 (CA046)。此試驗納入 861 位先前未治療及其 KPS \geq 70.1 之轉移性胰臟癌病患，隨機分佈至 paclitaxel albumin plus gemcitabine (n=431) or gemcitabine alone (n=430) 組。藥物劑量：28 天療程中，第一、八及第十五天，30 至 40 分鐘內靜脈注射 paclitaxel albumin 125mg/m²，接著在超過 30 分鐘的速度下靜脈注射 gemcitabine 1000mg/m²；gemcitabine 組的病患則是在 28 天療程中，第一、八及第十五天，在超過 30 分鐘的速度下靜脈注射 gemcitabine 1000mg/m²，治療持續到疾病進展或發生不可接受的毒性。主要療效指標為整體存活期(overall survival, OS)及無惡化存活期(progression free survival, PFS)。

在 ITT 治療群組之主要的試驗結果，整體存活期 (OS) 在 paclitaxel albumin plus gemcitabine 組相較於 gemcitabine alone 組有統計顯著之 1.8 個月的改善(8.5 versus 6.7 months) [HR] 0.72, 95% [CI]: 0.62 to 0.83, p<0.001)。除了年齡 75 歲以上及 CA19-9 基礎值正常之二個次族群在二治療組未顯示具統計顯著之差異外，多數次群組的治療效果也偏好 paclitaxel albumin plus gemcitabine 組。次要療效指標中位無惡化存活期 (PFS) 在 paclitaxel albumin plus gemcitabine 組相較於 gemcitabine 單獨治療組延長了 1.8 個月(5.5 versus 3.7 months respectively, HR 0.69 [95% CI: 0.58 to 0.82 p<0.001])。PFS 的治療結果除了 \geq 75 歲的病患，一致偏好 paclitaxel albumin plus gemcitabine 組。

試驗中 75 歲以上病患發生嚴重的不良反應及不良反應的比率高，停

藥的發生率亦較高，pERC 會中曾針對 ≥ 75 歲病患是否適宜接受 nab'paclitaxet plus gemcitabine 進行討論，最終結論不限制治療。

KPS 70 to 80 的次群組病患大約佔 40% 的 ITT 人數，其中接受 paclitaxel albumin plus gemcitabine 者 (N = 179) 相較於接受 gemcitabine alone 者 (n=161) 之中位整體存活期分別為 7.6 個月與 4.3 個月 (HR 0.68 [95% CI: 0.56 to 0.82], $p < 0.0001$)。NICE 委員會認為，基於生物性和臨床上的合理性，以及次群組療效證據的強度，無法排除 Karnofsky 體能狀態在 90 或 100 之病患在此議題之考量，因此無法做出 nab-paclitaxel plus gemcitabine 在 Karnofsky 體能狀態 (Karnofsky performance status) 在 70 或 80 之轉移性胰臟癌病患次群組的的建議。

試驗期間未收集生活品質相關資料，因此無法評估藥物毒性和不良事件是否可能抵消生存的效益。

相對安全性：

nab-paclitaxel 治療相關的不良事件，包括嗜中性白血球低下、疲勞、週邊神經病變、骨髓毒性、敗血症、肺炎血小板減少、關節痛、肌痛、胃腸道疾病和貧血等均有較高的發生率。關鍵樞紐試驗中，因不良事件導致死亡的病患在二個治療組均約 4%，敗血症和肺炎是 paclitaxel albumin plus gemcitabine 組死亡的常見原因。

在全球約 182,439 位病患已暴露於 nab-paclitaxel 藥品治療之下的近期定期安全性更新報告顯示：nab-paclitaxel 藥品有包括骨髓抑制、神經毒性、胃腸道事件、肌痛和關節痛、過敏反應、顱神經麻痺、心臟毒性、Stevens-Johnson 症候群及毒性表皮溶解症 (toxic epidermal necrolysis) 等持續發現的風險。

PBAC 認為臨床試驗數據可充分支持 nab-paclitaxel plus gemcitabine 在療效方面優於 gemcitabine monotherapy，但在相對安全性上則無充分支持。SMC 則認為 paclitaxel albumin plus gemcitabine 治療導致之不良事件一般而言可以減少劑量，延遲或停止治療及/或施予支持療法進行管理。

五、成本效益評估

(一)建議者提出之國內藥物經濟學研究

1. 建議者提出之報告內容摘要

建議者提出一份本土的藥物經濟學報告，採中央健康保險署觀點（簡稱健保署）來探討nab-paclitaxel 用於轉移性胰腺癌病人第一線治療之成本效益。分析方式為成本效果分析(cost-effectiveness analysis) 以及成本效用分析(cost-utility analysis)，評估期間以終生（10年）為基準，但由於轉移性胰臟癌病人預期壽命短，故以十年做為終生的時間。此模型採用之介入策略為以28天為一個周期，每第1、8、15天進行125mg/m²nab-paclitaxel, 1000 mg/m²gemcitabine合併治療。比較策略包括：

- (1) Gemcitabine單一治療:1000 mg/m²gemcitabine 每週一次持續七週，之後每28天為一周期，每第1、8、15天進行1000 mg/m²gemcitabine治療。
- (2) Cisplatin, gemcitabine合併治療，然廠商並未於報告中載明詳細治療的流程。

此分析應用馬可夫模型（Markov model）模擬病人的健康結果與醫療成本，分析對象係以MPACT試驗的收案條件為基礎，然該報告未說明我國轉移性胰腺癌病人之年齡、性別與病徵(疾病惡化前、疾病惡化後等)分布，以及模擬病人群的起始年齡。模型以一週為循環週期，並依疾病進行的過程，進行治療的規劃，架構出5個健康狀態：疾病惡化前進行第一線治療、疾病惡化前停止第一線治療、疾病惡化後、死亡前四週、以及死亡(death)。其中「疾病惡化前停止第一線治療」以及「死亡前四週」並非以病人臨床上症狀定義之，前者係指病人疾病並未惡化但由於化療的毒性或是病人健康狀況不佳，故醫生停止其第一線治療；後者則是考慮到病人通常在死亡前四週會接受密集的緩和照護(palliative care)，故會有額外的緩和照護花費。另病人進入疾病惡化的健康狀態後，假設病人皆會採取第二線治療方式，意即以TS-1治療。此模型的成本及效果的年折現率皆為3%。成本主要包括化療藥物費用、藥事服務費、監測病情費用、緩和照護費用以及治療不良反應的花費。藥物費用主要根據平均人體體表面積與仿單劑量相乘得到。與胰腺癌治療相關之所有費用皆來自於衛生福利部中央健康保險署數據，治療不良反應的花費資訊來自於衛生福利部以及專家意見。另外緩和照護可能造成之不良反應成本皆視為已納入緩和照護之花費中。效用參數取自國外文獻。

廠商的分析結果顯示，nab-paclitaxel, gemcitabine合併治療相較於gemcitabine單一治療的ICER值約為新台幣300萬元/QALY（增加0.151 QALY，增加成本約新台幣48萬元）；相較於cisplatin, gemcitabine合併治療，nab-paclitaxel, gemcitabine

合併治療的ICER值約為新台幣600萬元/QALY（增加0.079 QALY，增加成本約新台幣51萬元）。

相較於gemcitabine單一治療及cisplatin, gemcitabine合併治療，nab-paclitaxel, gemcitabine合併治療的療效皆較佳。與gemcitabine單一治療相比，nab-paclitaxel, gemcitabine合併治療平均每人約增加0.199生命年(Life years, LYs)及0.151經健康生活品質校正生命年(Quality-adjusted life years, QALYs)；與cisplatin, gemcitabine合併治療相比，nab-paclitaxel, gemcitabine合併治療平均每人約增加0.115LYs 或0.079QALYs。然而，與兩種介入策略比較，nab-paclitaxel, gemcitabine合併治療成本較高（較gemcitabine治療，平均每人多花費新台幣484,839元，ICER值約為新台幣300萬元/QALY；較cisplatin, gemcitabine合併治療，ICER值約為新台幣600萬元/QALY）。

廠商進行情境敏感度分析以考量效用數據來源、藥品共用比例、病人體表面積等因素的不確定性，結果顯示出廠商所提及之上述因素的確會影響成本效益分析之結果，尤其是效用數據的來源以及由於體表面積增大而需要多輸注藥品造成額外的藥事服務費。廠商也應用單因子敏感度分析，檢視相關參數對於分析結果的影響。分析結果呈現當比較nab-paclitaxel, gemcitabine合併治療及gemcitabine單一治療時，病情惡化前及病情惡化後所使用之效用參數對於分析結果有最顯著的影響。而當比較nab-paclitaxel, gemcitabine合併治療及cisplatin, gemcitabine合併治療時，生存模型中的參數對分析結果有明顯的影響，ICER值介於新台幣-400萬元/QALY~260萬元/QALY。

2. 查驗中心評論

對於廠商所提出的經濟評估報告，查驗中心認為該報告的研究主題與研究設計與擬申請藥品給付範圍相符，研究架構嚴謹，對於方法、結果與限制皆有完整呈現，模型所採用的假設與參數之來源及推算過程多有清楚說明，惟有以下幾項較有疑義之處，但整體而言其提供資訊之參考程度尚稱充分：

- i. 療效與不良事件之發生比例援引國外研究，惟未針對該數據是否能適切反應我國胰臟癌流行病學進行說明與討論，如國內外胰臟癌病人惡化或死亡發生率、不良事件發生頻率是否相近等；
- ii. 報告中對治療及監測計畫的使用頻率參數依據來源並未加以描述，使其合理性之驗證較為困難；
- iii. 報告中以 1.6 m^2 作為體表面積之基礎情境，惟在此情境下本品每次的使用量恰為2小瓶，在此情境下並不會有剩餘藥品可與他人共用，但在廠商的分析報告中卻仍可看到藥品共用比例之單一因子敏感度分析對ICER值產生影響，較難以理解；但因廠商並未提供模型（如Excel試算表）使查驗中心無法進一步驗證其分析結果之正確性。

(二)其他經濟評估報告

本報告主要參考 CADTH/pCODR、PBAC 及 NICE 之醫療科技評估報告及建議者提供之資料，以瞭解主要醫療科技評估組織之給付建議及目前成本效益研究結果。

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	於 2014 年 9 月 23 日公告。
PBAC (澳洲)	於 2014 年 3 月公告。
NICE (英國)	於 2004 年 12 月公告
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 於 2014 年 5 月 9 日公告。 SMC (蘇格蘭) 於 2015 年 1 月 9 日公告。
電子資料庫	PubMed、Embase 以及 Cochrane 查尋到 2 篇國外研究。
建議者提供之資料	提供一篇與生活品質調整之存活期相關研究。

1. CADTH/pCODR (加拿大) [20]

加拿大腫瘤藥物共同評估組織(Pan-Canadian Oncology Drug Review, pCODR)於 2014 年 9 月公佈 pCODR 專家審查會議最終建議報告。報告中建議給付 Abraxane® (nab-paclitaxel) 合併 gemcitabine 作為局部晚期無法切除或是轉移的胰腺癌第一線藥物。但 pCODR 建議須待 nab-paclitaxel, gemcitabine 合併療法的成本效果改善至可接受的程度後，才給付於日常體能狀態介於 Kamosky 氏量表 (Kamosky scale, KPS) 100-70 之間或 ECOG 分數介於 0-2 分之病人。委員認為 nab-paclitaxel, gemcitabine 合併治療的確有顯著臨床效益，然而根據經濟指導小組 (Economic Guidance Panel, EGP) 以廠商所提供之保密藥價所得之最適預估遞增成本效果比值 (Incremental Cost-Effectiveness Ratio, ICER)，nab-paclitaxel, gemcitabine 合併治療與 gemcitabine 單一療法相較並不符合成本效益。

廠商向 pCODR 提出一個成本效用分析以及一個成本效果分析的經濟模型，將 nab-paclitaxel, gemcitabine 合併療法分別與 gemcitabine 單一療法及 FOLFIRINOX 單一療法進行比較。nab-paclitaxel, gemcitabine 合併療法與 gemcitabine 單一療法間的療效比較數據係來自於 MPACT 試驗 (Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma Clinical Trial) 中的直接比較；nab-paclitaxel, gemcitabine 合併療法與 FOLFIRINOX 單一療法的療效比較數據則以 naïve 間接比較法 (naïve indirect comparison)，將比較 FOLFIRINOX 與 gemcitabine 單一療法的 PRODIGE 4/ACCORD 試驗中之 FOLFIRINOX 單一療法療效結果當作與

nab-paclitaxel, gemcitabine 合併療法來自同一個隨機分派試驗般納入。模型包含的成本參數包括治療成本、行政成本、第二線治療成本、以及不良反應之治療成本。考慮的治療效果包括整體存活期 (overall survival, OS)、無惡化存活期 (progression-free survival, PFS)、治療期間 (time on treatment)、不良事件發生率以及效用值 (utility)。

pCODR 的專家審查委員會(pERC)就廠商所進行的經濟模型作出以下幾點討論：

- (1) Nab-paclitaxel 目前僅有 100mg 之單次使用小瓶包裝，且由於 nab-paclitaxel 一旦進行調配後便無法長期保存，而臨床上也不易將一瓶藥品同時給予多個病人使用，故可能會有藥物浪費的額外成本。廠商雖在所提供之財務影響分析中納入藥物浪費的成本，並認為藥物浪費的影響微乎其微，但 pERC 認為各省在進行考量時，應注意此臨床使用上的潛在藥物浪費會使藥物成本增加。
- (2) pERC 分別檢視廠商及 EGP 的經濟評估結果，EGP 的分析結果中 nab-paclitaxel, gemcitabine 合併治療較廠商所提供的經濟模型結果更加不符合成本效益，推定可能的原因主要是廠商並未考量上述的藥物浪費造成的衝擊，此外，廠商也未考慮配製藥品衍生的其他支出。EGP 進一步調整模擬期間的長短、進行第二線治療的病人比例、以及取自文獻的效用值等參數，重新分析可能的遞增成本效果比值 (Incremental Cost-Effectiveness Ratio, ICER)，供 pERC 參考。由於前述分析皆基於廠商所提出的保密價格，因此 pERC 最終建議加拿大各省份須注意 nab-paclitaxel 成本改變對於遞增成本效果比值可能具有極大的影響。pERC 最後接受 EGP 的評估結果，並做出在廠商所提供之保密藥價下，nab-paclitaxel, gemcitabine 合併療法並不符合成本效益的結論。
- (3) pERC 同時也檢視廠商所提供比較 FOLFIRINOX 以及 nab-paclitaxel 的成本效果分析，pERC 認為由於二者的療效比較來自於較不穩健的間接比較分析，故所得到之結果具有高度不確定性且高度不可信賴。

pERC 對 nab-paclitaxel 日後在臨床使用上可能帶來的影響進行以下幾項討論：

- (1) Nab-paclitaxel 一經調配後穩定期短，而 nab-paclitaxel 投藥劑量是根據體表面積來決定，若無法將一瓶藥品同時給予多個病人使用的情況下，例如在小型治療中心，便可能會有藥物浪費的額外成本產生。pERC 注意到廠商所提供之分析中顯示藥物浪費造成的財務影響較其他因素（如藥價）來的小。
- (2) pERC 也注意到 nab-paclitaxel 配製不易，各省進行決策時需要考慮調配藥物可能衍生的其他資源耗用。

- (3) 由於此合併治療除了原來輸注 gemcitabine 外須再施打 nab-paclitaxel，故各省需考慮病人可能因此增加的每次化療治療時間，以及由於 nab-paclitaxel 僅能在病人到達後才開始配製，造成病人需在診所多停留的時間。

pERC 亦討論了 pCODR 各省主導團體 (Provincial Advisory Group) 要求提供 nab-paclitaxel, gemcitabine 合併療法使用於局部晚期病人的臨床指引。pERC 注意到在 MPACT 臨床試驗中排除了局部晚期的病人的問題，並作出如下討論：在討論目前治療模式時，pERC 注意到無法切除的局部晚期以及轉移性胰腺癌的病人通常以相似的全身性治療。此外，pERC 也注意到病人由局部晚期階段轉變到轉移性胰腺癌的過程可能非常迅速。因此，pERC 同意 nab-paclitaxel, gemcitabine 合併療法不應侷限於治療轉移性胰腺癌病人，而應擴充到適用於局部晚期胰腺癌病人。不過，pERC 也考慮到擴充病人族群可能造成的財務衝擊，pERC 提醒增加病人族群可能增加可觀的成本。

pERC 也討論了 nab-paclitaxel, gemcitabine 合併療法運用於輔助治療的情境以及後續的治療安排。pERC 做出結論指出將 nab-paclitaxel, gemcitabine 合併療法用於早期治療的效果仍未知，也沒有證據去評估將 nab-paclitaxel, gemcitabine 合併療法於 FOLFIRINOX 治療失敗或是病人在 nab-paclitaxel, gemcitabine 合併療法治療後體能狀態好轉，改以 FOLFIRINOX 治療的效果。

pERC 討論了 pCODR 各省主導團體 (Provincial Advisory Group) 要求評估增加生長因子做為支持性療法可能增加的成本。pERC 指出在臨床試驗中病人接受生長因子的情況在加拿大實際臨床上是不常見的。

在 2014 年 10 月 8 日 pCODR 公佈各省給付決定的概要。目前有八個省份仍在與廠商進行協議中。而卑詩省則已在 2014 年 11 月 8 日將其納入給付，給付規定如下：

- (1) 給付病人對象為在輔助治療情境下，ECOG 分數介於 0-2 分，年齡介於 18 到 75 歲，未受過治療之無法切除的局部晚期或是轉移性胰腺癌之病人。
- (2) 卑詩省癌症機構(BC Cancer Agency, BCCA)的恩慈治療要求每位病人需在治療前先得到許可。

2. PBAC (澳洲) [19]

澳洲 PBAC 於 2014 年 3 月公布 Abraxane® (nab-paclitaxel) 合併 gemcitabine 的評估報告，建議將 nab-paclitaxel 100 mg 小瓶納入給付，與 gemcitabine 併用作為轉移性胰腺癌第一線治療藥物，唯僅適用於 Section 100 Efficient Funding of Chemotherapy 下的特殊情形。

廠商對 PBAC 提出一個以臨床試驗為基礎 (trial-based) 的經濟評估分析，比較治療為 gemcitabine 單一療法。廠商以拯救之生命年數 (life year saved, LYS) 為此模型主要的指標，評估時間根據臨床試驗結果訂為試驗組 186 週(3.58 年)，比較組 150 週(2.88 年)。在模型主要的影響因子為整體存活期以及治療花費。廠商之基礎分析結果顯示遞增成本效果比值為每拯救單一病人一個生命年所需的花費為澳幣\$4,500~ \$7,500。在該試驗進行三年內，90%的病人已死亡（在試驗進行第三年，試驗組中病人存活率為 4%）。

整體而言，PBAC 認為廠商的經濟模型是合乎邏輯的。然而在模型中，廠商僅使用拯救生命年數，而未以經健康生活品質校正生命年(quality-adjusted life year, QALY)為指標，PBAC 認為這一點是一個很大的隱憂。PBAC 進一步提出幾點意見：

- (1) 經濟評估次委員會(Economic Sub-Committee, ESC)的意見中，提出若考慮到效用值並以 QALY 進行計算會使 ICER 值增加。舉例來說，根據 Tufts 成本效益分析登錄系統 (Cost-Effectiveness Analysis Registry) 之資料，晚期胰臟癌病人的效用值為 0.5，以此換算所計算出的 ICER 值便會超過澳幣\$100,000/QALY，雖此估計值僅為其中之一的可能值，但由此可見效用值的不同對於 ICER 值的影響十分大，故在模型中僅考慮拯救之生命年數而不考慮生活品質校正是十分不恰當的。
- (2) PBAC 特別指出在 2008 年 11 月廠商申請使用 nab-paclitaxel 為治療乳癌的藥物時提出的模型亦僅以拯救生命年為單位計算 ICER 值，當時 PBAC 以治療效益以及成本效益的不確定性否決該申請案，故僅考慮拯救之生命年數而不考慮生活品質校正是十分不恰當的。PBAC 強烈建議廠商應使用標準方法考慮健康生活品質校正才能有效的了解藥品不良反應、副作用以及藥品毒性對病人的生活品質的衝擊。
- (3) PBAC 認為以廠商所提的建議藥價所求出的 ICER 值結果--介於澳幣 \$45,000/LYS~\$75,000/LYS 之間，並不符合成本效益。PBAC 參考近期其他同樣應用在高臨床治療需求的藥品，若 nab-paclitaxel, gemcitabine 治療方式相較於 gemcitabine 單一療法的 ICER 值介於澳幣\$50,000/QALY~\$90,000/QALY 之間，即可將 nab-paclitaxel, gemcitabine 合併療法視為具成本效益的治療方式。由於廠商的分析僅提供以拯救生命年為單位的 ICER 值，PBAC 認為若考慮拯救生命年並未調整生活品質，則 ICER 值須介於澳幣\$15,000/LYS~\$45,000/LYS 時約可視為符合成本效益。

財務影響分析方面，廠商預估第五年使用本品的病人人數約少於 10,000 人，而為藥物給付計畫 (Pharmaceutical Benefic Scheme, PBS) 年帶來的支出約為澳幣一千萬到三千萬之間。PBAC 認為廠商高估病人數目，因為他們將胰臟癌第三期的病人也估算進去了。除此之外的財務衝擊考慮都是合理的。PBAC 也提及

預估的市場佔有率對財務影響分析結果有很大的影響。

3. NICE (英國) [21]

英國國家健康暨照護卓越研究院(National Institute for Health and Care Excellence, NICE) 於 2014 年 12 月公佈其經單一醫療科技評價(Single Technology Appraisal)程序的 ID680 最終評估報告，NICE 不建議將 Abraxane®(nab-paclitaxel) 與 gemcitabine 合併療法用於之前未治療過之轉移性胰臟癌成人病患。NICE 進一步指出目前在國民健康服務(NHS)系統下正使用此治療方法之病人應當持續使用此治療方法，直到病人及醫師討論合適的時機停藥。

廠商對 NICE 提出一個新建立經濟評估模型比較未曾接受過治療的轉移性腎臟癌病人接受 nab-paclitaxel, gemcitabine 合併療法與 gemcitabine 單一療法的成本效益。除了上述的 gemcitabine 單一療法外，在經濟評估模型中廠商也考慮 nab-paclitaxel, gemcitabine 合併療法與 FOLFIRINOX 單一療法或是與 gemcitabine, capecitabine 合併療法比較。除了與 gemcitabine 單一療法的療效比較係來自直接比較的臨床試驗 CA046 之結果外，其餘二項療法的療效比較證據則是使用交錯療效比較法(mixed treatment comparison)來取得，包括整體存活期(overall survival, OS)、無惡化存活期(progression-free survival, PFS)，以及治療時間(time on treatment)。效用值以及成本取自相關文獻、電子市場追蹤工具(electronic market information tool, eMIT)以及英國國家處方集(British National Formulary, edition 67, BNF)。廠商的基礎情境分析結果顯示 nab-paclitaxel, gemcitabine 合併療法與 gemcitabine 單一療法比較的 ICER 值為英鎊 51,900/ QALY。

NICE 的證據審閱小組(Evidence Review Group, ERG)對廠商提供之經濟模型分析提出意見並予以修訂後，ERG 重新估算在基礎情境下的 ICER 值為英鎊 78,488/QALY。ERG 提出的主要意見如下：

- (1) ERG 指出由於僅有 gemcitabine 單一療法及 nab-paclitaxel, gemcitabine 合併療法來自於臨床試驗 CA046，其餘的比較組數據均來自交錯療效比較 (mixed-treatment analysis)且經 ERG 驗證後認為其餘比較組數據可能都有偏差及不確定性，故僅有 gemcitabine 單一療法及 nab-paclitaxel, gemcitabine 合併療法間的成本效果分析是可信任的。
- (2) ERG 指出廠商所提供之效用值參數是參考美國試驗之文獻，並以美國的權重組合(value set)來評估 EQ-5D 健康生活品質測量問卷結果。過去的研究發現在相同的健康狀態下，英國受試者的 EQ-5D 健康生活品質測量結果系統性的較美國受試者低，因此需調整後才適合做為評估英國的情形。ERG 進一步指出在臨床試驗 CA046 並未收集病人的 EQ-5D 數據是此試驗的一大缺點，因此無法得知病人的感受、與病人對於 nab-paclitaxel, gemcitabine 合併療法的感

受及接受度。此外，臨床試驗 CA046 的試驗中心均不在英國，試驗參與族群相較英國的胰臟癌病人族群年輕及健康。

(3) ERG 特別提及廠商經濟評估模型中幾點成本計算上的隱憂：

- A. ERG 認為廠商計算參數基礎值時，不應將病人可能沒有進行完整療程考慮進去，而減少藥品總花費。計算參數基礎值時，廠商應考慮病人完整進行完建議之療程所需花費的藥品錢。
- B. 廠商所提供的模型中，藥品的劑量是根據病人體表面積大小所決定的。廠商假設族群身體面積是成對數常態分佈(log-normal distribution)，但 ERG 卻指出過去文獻證明英國化療病人體表面積成常態分佈(normal distribution)。ERG 更指出廠商未考慮到男女族群間體表面積大小會有很大的差異。
- C. ERG 指出應考慮不同最終治療方式所造成的花費。另外，ERG 更對廠商提出病人共用一罐藥品可能減少 22%藥品花費提出疑問，由於廠商並未考慮除了 nab-paclitaxel 以外藥品共用的可能，故 ERG 認為這是不適宜的。ERG 也就藥物不良反應的花費計算提出建議。

NICE 評議委員會最後認為 nab-paclitaxel, gemcitabine 合併療法相較於 gemcitabine 單一療法最可能的 ICER 值應在 72,500 英鎊-78,500 英鎊/QALY 之間。NICE 評議委員會進一步審視此藥品是否符合 NICE 的臨終條款^a (end-of life considerations): 依據交錯療效比較 (mixed-treatment analysis) 結果，nab-paclitaxel, gemcitabine 合併療法的病人存活率與 capecitabine, gemcitabine 相近，但較 FOLFIRINOX 的存活率低，因此委員會認為 nab-paclitaxel, gemcitabine 合併療法相較於 capecitabine, gemcitabine 和 FOLFIRINOX 在延長壽命的部份並不符合條件，因此不適用臨終條款；但若將 nab-paclitaxel, gemcitabine 合併療法與 gemcitabine 單一療法相比，雖其延長的病人壽命未達三個月，但委員會認為相較於晚期胰臟癌病人原先的存活期，nab-paclitaxel, gemcitabine 合併療法可延長病人的存活期應可視為顯著的壽命延長，因此委員會認為在不適合使用 capecitabine, gemcitabine 和 FOLFIRINOX 的病人群之中，nab-paclitaxel, gemcitabine 合併療法可適用臨終條款，但不應給予最高的 QALY 權重，且此案例不應被之後其他的新藥審議是否符合臨終條款時所引用。然而，即使 nab-paclitaxel, gemcitabine 合併療法適用臨終條款而給予 QALY 較高的權重，進而使 ICER 值降低，但委員會認為最終的 ICER 值仍遠高於可接受的範圍，因此委員會認為 nab-paclitaxel, gemcitabine 合併療法並不符合成本效益。

^aNICE 為了能將可延長臨終病人壽命的治療給予較高的價值，因此制定了臨終條款(End-of-life considerations)，考量的條件包括(1)若無治療則僅有短暫的預期餘命(小於 24 個月)、(2)病人數少(2,000 人)、(3)該治療可延長病人至少三個月的壽命，若符合此臨終條款，病人臨終期間的壽命可獲得較高的權重，此舉將可使 ICER 值降低。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭) [22]

蘇格蘭藥物委員會(Scottish Medicines Consortium, SMC) 就 Abraxane® (nab-paclitaxel) 合併 gemcitabine 做為轉移性胰臟癌成人病人的第一線治療於 2014 年 5 月 09 日及 2015 年 1 月 09 日提出兩份評估報告：在第一次的評估中，委員會認為 nab-paclitaxel 雖具顯著療效，但由於 nab-paclitaxel, gemcitabine 合併療法的 ICER 值太高，並不符合成本效益，因此委員會不同意收載；第二次評估中，委員會認為本品在此適應症之下符合 SMC 的孤兒藥及臨終條款(end-of-life treatment criteria)，因此可容許經濟評估結果有較高的不確定性或較高的 ICER 值，最後 SMC 決定收載給予給付。

SMC 兩次評估報告中關於經濟方面的內容摘要如下：

A. 第一次評估報告 (2014年5月9日)

廠商建立了一個馬可夫成本效益分析模型比較 nab-paclitaxel, gemcitabine 合併療法與 gemcitabine 單一療法做為第一線轉移性胰臟癌的治療方法。此馬可夫模型的健康狀態包括治療中無惡化狀態(progression free on treatment)、無治療無惡化狀態 (progression free on treatment)、以及疾病惡化狀態 (disease progression)，評估期為 10 年(即終生)。在病人疾病惡化的階段，病人可能會接受二線化學治療(預估約為 40%病人)或是緩和治療，在病人過世前四週會進行末期緩和治療。此模型所有的臨床數據均參考 CA046 臨床試驗。

無惡化存活期(Progression-free Survival, PFS)、接受第一線治療的時間、以及整體存活期(Overall Survival, OS)在臨床試驗追蹤期之外的模型參數是根據臨床試驗 CA0462 的數據所建立的母數模型所進行外推而得，該母數模型的統計適配度以及臨床上合理性都達到可接受的標準。不同健康狀態以及不良反應事件的效用參數資訊皆來自於過去一篇以 EQ-5D 為工具了解美國末期胰臟癌病人的研究，無惡化狀態的效用參數為 0.8，而疾病惡化期的效用參數為 0.75。成本方面則包括第一線及第二線治療的藥品成本，以及給藥的花費、不良反應的管理以及緩和治療等。廠商的經濟模型以假設體表面積為 1.75 平方公尺計算靜脈注射 nab-paclitaxel 及 gemcitabine 的給藥花費，藥品費用則是假設在臨床上約 22%的藥品由多位病人共用。

在廠商的基礎情境中，nab-paclitaxel, gemcitabine 合併療法相較於 gemcitabine 單一療法之遞增成本效果比值(ICER)為英鎊 52,885 元/QALY (增加成本英鎊 8,232 元，增加 0.156 個 QALY，存活時間增加 2.5 個月)。模型中使成本增加的主要因素為增加 nab-paclitaxel 的藥費，此外，輸注藥品的成本、監測成

本、及治療不良反應的成本亦造成些微影響。

敏感度以及情境敏感度分析的結果顯示，ICER 值會受到參數模型評估出的整體存活期效益的變化所影響，在變動 nab-paclitaxel, gemcitabine 合併療法整體存活期 95% 信賴區間內的數值，ICER 變動的範圍為 £45,700/QALY 至 £87,000/QALY。此外，若將數個以 EQ-5D 進行胰臟癌病人研究所得之效用參數數值用於模型中(無惡化期:0.74；疾病惡化期:0.69)，ICER 值變為 £56,942/QALY。若排除可能共用藥品的機率，此模型得到的 ICER 值變為 £54,300/QALY。

除了比較 nab-paclitaxel, gemcitabine 合併療法以及 gemcitabine 單一療法外，廠商亦於情境敏感度分析中進行次級比較(secondary comparison)，以交錯療效比較法 (mixed treatment comparison) 進行 nab-paclitaxel, gemcitabine 合併療法與其他可能用於狀況良好之轉移性胰臟癌病人的仿單核准適應症外治療的比較，納入比較的治療包括 gemcitabine, capecitabine 合併療法及 FOLFIRINOX 單一療法。分析的結果顯示，當比較 nab-paclitaxel, gemcitabine 合併療法與 gemcitabine, capecitabine 合併療法時，所得之 ICER 值為 £98,400/QALY；當與 FOLFIRINOX 單一療法比較時，nab-paclitaxel, gemcitabine 合併療法具有較低的 QALY，但也有較低的成本。對於此結果，廠商認為這幾種治療法均為仿單核准適應症外使用，且可能只用於少數合適病人，故並非重要的比較療法，且廠商認為在臨床實際使用上，醫師只會以 nab-paclitaxel, gemcitabine 合併療法來取代現行之 gemcitabine 單一療法，以治療轉移性胰臟癌病人。

SMC 就廠商提供之經濟模型提出幾點意見：

- (1) 在模型中並未有任何臨床證據顯示體能較差之病人(即Kanosky氏量表分數在50-70之間者)可接受nab-paclitaxel, gemcitabine合併療法治療。故雖然廠商亦指nab-paclitaxel, gemcitabine合併療法可治療體能較差病人，但此經濟模型之結果僅與體能狀況較佳病人(即Kanosky氏量表分數 ≥ 70)的治療相關。
- (2) 模型中與次級比較療法的間接比較欠缺足夠的詳細說明，故SMC無法評估其成本效果分析的結果的穩健性。不過，這些間接比較與nab-paclitaxel, gemcitabine合併療法的關聯性取決於比較的治療是否會被nab-paclitaxel, gemcitabine合併療法所取代。根據SMC臨床專家提出的建議，最可能被取代之療法應僅有gemcitabine單一療法。
- (3) 在臨床試驗CA046中並未進行效用值之研究，而由文獻取得之效用值亦有一些限制性。舉例來說，情境敏感度分析中廠商使用0.69做為疾病惡化期效用參數缺乏足夠的合理性(plausibility)。因此廠商被要求提供額外的情境敏感度分析—以疾病未惡化期效用參數值為0.74，而疾病惡化期效用參數值為0.6進行分析，此項分析之結果顯示nab-paclitaxel, gemcitabine合併療法相較於gemcitabine單一療法增加的QALY減少至0.139，且ICER值隨之增加至

£59,378/QALY。

- (4) SMC要求廠商進行進一步的情境敏感度分析，進而瞭解模型評估結果的不確定性，以及無惡化存活期(PFS)及整體存活期(OS)的母數模型選擇、體表面積、給藥成本以及接受二線治療病人比例等假設的不確定性對分析結果帶來的影響，而分析結果顯示上述因素對於基礎ICER值造成中度的影響。

SMC認為較適切的基本情境應較目前廠商假設的效用參數值低，且假設沒有藥品共用(vial sharing)的情形。雖然SMC臨床專家指出可能會有藥品合用的情形存在，但基於在產品特性摘要上指出(summary of product characteristics, SPC) nab-paclitaxel 架儲期(shelf life)僅八小時且單一醫療中心進行治療的胰臟癌病人數目不多，故合用情形可能不常見。若將藥品合用比例參數值在0%-22%之間變動，nab-paclitaxel, gemcitabine 合併療法相較於 gemcitabine 單一療法之 ICER 值變動範圍約為£58,000-£60,000/QALY。

SMC在考量成本效果比值以及相關的不確定性後，委員會認為 nab-paclitaxel 的效益的確明顯改善病人族群的存活情形。然而基於此合併療法的高遞增成本效果比值以及不確定性，委員會不建議將 nab-paclitaxel 納入給付。

在廠商提供的財務影響分析中，廠商預估市場佔有率自第一年的30%，第三、四、五年增加到60%，即第一年以 nab-paclitaxel, gemcitabine 合併治療的病人約為47人，五年後增加到94人，對於醫療預算的毛影響第一年約為£327,000，第五年約為£655,000。由於廠商並未假設 nab-paclitaxel, gemcitabine 合併治療會取代任何現行治療方式，故預算淨影響與毛影響相同。

B. 第二次評估（2015年1月09日）

在第二次評估中，廠商送件資料中除了含有和第一次申請資料相同的整體病人族群之經濟評估模型及分析結果外，亦提供了臨床試驗 CA046 中健康情形介於 Kinosky 式量表分數在70-80之間的病人之次族群分析結果。此次評估委員會認為本品在第一線轉移性胰臟癌的治療下符合 SMC 的孤兒藥及臨終條款(end-of-life treatment criteria)。

因廠商在轉移性胰臟癌的整體病人族群之經濟評估模型及結果與前次送件資料大致相同，故不在此贅述，以下主要僅針對 Kinosky 式量表分數介於70-80的病人次族群分析結果進行摘錄。

在 Kinosky 式量表分數介於70-80的病人族群中，基礎情境成本效果分析的結果顯示 nab-paclitaxel, gemcitabine 合併療法相較於 gemcitabine 單一療法之 ICER 值為每獲得一個經健康生活品質校正生命年(QALY)需花費英鎊 42,236 元（增加成本英鎊 9,039 元，增加 0.214 個 QALY，存活時間增加 3.3 個月）。影響

此次族群增加成本的因素與整體病人族群相同--主要包括增加 nab-paclitaxel 的藥費，及其他造成些微影響的因素如輸注藥品的成本、監測成本、及治療不良反應的成本等。敏感度分析中變動 nab-paclitaxel, gemcitabine 合併療法整體存活期參數於 95%信賴區間內變動，對應之 ICER 值變動範圍在£46,000/QALY 至 £47,000/QALY 之間。在此次族群中，nab-paclitaxel, gemcitabine 合併療法除了與 gemcitabine 單一療法相比外，廠商並未與其他治療進行比較。

SMC 委員認為 nab-paclitaxel, gemcitabine 合併療法不論在整體病人族群及次族群的 ICER 值均過高，另外就兩次廠商報告中的經濟模型提出幾點意見：

- (1) 如在前次評估中亦有提及，在模型中並未有任何臨床證據顯示體能較差之病人(即 Kamosky 式量表分數在 50-60 之間)可使用 nab-paclitaxel, gemcitabine 合併療法治療。但此次 SMC 專家特別指出 Kamosky 式量表分數在 50-60 的病人並不能接受化學治療，故無法得到相關臨床證據。
- (2) 由於在臨床試驗 CA046 中並未進行效用性之研究，而由文獻取得之效用性亦有一些限制性，故效用性的數值還需要額外的驗證。在廠商第二次申請的報告中進行的敏感度分析結果，以較低的效用性進行分析，整體族群的分析 ICER 增加為£60,000/QALY；而 Kamosky 式量表分數在 70-80 次病人族群的 ICER 則增加為£50,000/QALY。此外，在以疾病未惡化期效用參數為 0.744 而疾病惡化期效用參數為 0.6 之下所作的情境敏感度分析中，nab-paclitaxel, gemcitabine 合併療法相較於 gemcitabine 單一療法之整體病人族群及 Kamosky 式量表分數在 70-80 之次族群的 ICER 值分別增加至£59,000/QALY 及£49,000/QALY。
- (3) 對於 nab-paclitaxel, gemcitabine 合併療法與其他非 gemcitabine 單一療法的次要治療進行比較的經濟評估，SMC 認為該分析因仰賴間接比較，因此不確定性很高，但因這些次要治療在蘇格蘭並非重要的治療選擇，故不影響本案的決策結果。

此外，基於 SMC 臨床專家的意見，SMC 委員認為本案的給付決策應該仍鎖定在所有符合許可適應症的病人族群，而不僅只是 Kamosky 式量表分數介於 70-80 的病人族群。

最後，SMC 委員會認為本品在第一線轉移性胰臟癌治療所帶來的存活顯著延長程度，應符合 SMC 的孤兒藥及臨終條款(end-of-life treatment criteria)，因此 SMC 可接受經濟評估結果有較高的不確定性或較高的 ICER 值，基於此 SMC 委員會遂決定建議將 nab-paclitaxel 收載給付。

5. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

本報告用於搜尋 Cochrane/PubMed/Embase 電子資料庫之方法說明如下：

以下列 PICOS 做為搜尋條件，即搜尋符合本次建議新藥給付條件下之病人群（population）、治療方法（intervention）、療效對照品（comparator）、結果測量指標（outcome）及研究設計與方法（study design），其搜尋條件整理如下：

Population	納入條件：轉移性胰臟癌 or 轉移性胰臟癌及局部晚期 排除條件：僅局部晚期胰臟癌
Intervention	使用 <u>nab-paclitaxel, gemcitabine</u> 合併療法
Comparator	無設限
Outcome	Quality of life estimates, cost estimates, cost-effectiveness
Study design	Cost-consequence analysis, cost-benefit analysis, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost studies.
Exclusion	Journal article only. Chinese and English only.

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2015 年 8 月 10 日，以 nab-paclitaxel 或 albumin-bound paclitaxel 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄。

(2) 搜尋結果

依前述搜尋策略於 PubMed、Embase 以及 Cochrane 資料庫進行搜尋並經標題與摘要閱讀後，查獲兩則評估 nab-paclitaxel, gemcitabine 合併療法的經濟評估研究[46, 47]，但均非依我國政策情境所執行的研究。這二篇研究的模擬情境類似，都是以 MPACT 試驗（Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma Clinical Trial）的數據為基礎，分別以西班牙以及英國情境建立模型[46, 47]。茲將這二篇研究方法及重點發現摘錄如下。

第一篇為廠商贊助之研究[46]，以西班牙為情境以馬可夫模式來模擬比較以 nab-paclitaxel, gemcitabine 合併療法或以 gemcitabine 單一藥物治療未受過治療之轉移性胰臟癌病人的成本效果。模型分成三個健康狀態--無惡化狀態、疾病惡化、以及死亡，每個循環期長度訂為一週，評估期為終生(10 年)。療效參數來自 MPACT 試驗，同時也考慮化療會造成的第三級以上之不良反應[46]。由於 MPACT 試驗並未包含效用之數據，故此篇引用多處文獻資訊，主要為一篇以美國為情境

之 EQ-5D 研究。成本只計算直接醫療成本，疾病治療相關費用則來自於文獻回顧及詢問專家意見。成本及效果皆以 3% 為年折現率進行折現。研究結果顯示 nab-paclitaxel, gemcitabine 合併療法相較於 gemcitabine 單一治療具有較高的整體存活期(0.199 年)，遞增成本效果比值(ICER)為 41,519 歐元/QALY (平均獲得的 QALY 為 0.156, 遞增成本為 6,477 歐元)。此結果介於西班牙非官方的閾值(30,000 歐元/QALY)及 WHO 建議的閾值(22,200 歐元/QALY~ 66,800 歐元/QALY)之間 [46]。

第二篇為無廠商贊助的獨立研究[47]，以英國為情境建構的馬可夫決策模型，以 MPACT 試驗的病人族群特性為模型的模擬世代特性，近期診斷為轉移性胰腺癌，且並未接受化學治療，體能大於 Kamosky 氏量表 70 (KPS70)，年齡中位數為 63 歲。84% 的病人有肝轉移；46% 至少有三處轉移。模型中比較 nab-paclitaxel, gemcitabine 合併療法或以 gemcitabine 單一藥物治療的成本效果。該模型亦分成三個健康狀態—轉移性胰腺癌、疾病惡化、以及死亡，其中療效參數來自 MPACT 試驗，並考慮化療會造成第三級以上的不良反應。效用數據引用一篇以加拿大為情境的文獻[47]。成本只計算直接醫療成本，藥物成本來自於英國國家處方集 (British National Formulary, BNF)，疾病及不良反應相關治療費用則來自 NHS 參考價格 (NHS reference costs)，療效與成本皆以 3.5% 為年折現率進行折現。研究成果呈現 nab-paclitaxel, gemcitabine 合併療法相較於 gemcitabine 單一治療遞增成本效果比值(ICER)為英鎊 78,086 元/QALY，平均獲得 0.07 個 QALY，遞增成本為 5,466 英鎊。此結果高於英國的官方閾值(30,000 英鎊/QALY~50,000 英鎊/QALY)。雖然此案高於英國的閾值，但文章中特別提及 NICE 或其他的審查單位對於能夠延長具有較短的預期生命且不可治癒疾病病人的壽命之醫療科技，可能有較寬鬆的閾值標準。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

除一份國內實施藥物經濟學研究報告外，廠商亦提供一篇與生活品質調整之存活期相關研究，唯其並非直接探討 nab-paclitaxel 之成本效益相關文獻，故不在此詳述[48]。

六、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

針對建議者此次申請的適應症轉移性胰臟腺癌患者之疾病分類代碼主要為 ICD-9-CM 代碼 157 分類 (胰臟惡性腫瘤) 及 ICD-10-CM 代碼 C25 分類 (胰臟惡性腫瘤)，但二個版本的疾病分類代碼並未區分是否為轉移性，及組織型態是

否為胰臟腺癌的病人。

根據目前公布最新之民國 101 年癌症登記年度報告[49]，胰臟癌年發生率為每十萬人 8.1 人（該年新發個案數為 1,893 人），年死亡率為每十萬人 7.0 人（該年死亡人數為 1,629 人），依發生率而言，目前雖未在十大好發癌症之列，但其死亡率則為十大癌症死亡率的第九位。男性之胰臟癌發生率為每十萬人 9.2 人，略高於女性的每十萬人 7.0 人。發生率分析胰臟癌歷年的年齡標準化發生率及死亡率，呈現逐年緩慢成長的趨勢。我國胰臟癌的好發年齡在 60 歲之後，新發個案之年齡中位數為 67-70 歲。胰臟癌的組織型態以腺癌為最多，約佔 62%，而診斷後的首次療程以化學治療（43%）及緩和照護（37%）為主，手術治療約佔 22%。

過去曾有數個探討我國胰臟癌病人存活情形的研究[50-54]。在長庚醫院的研究中，胰體癌及臟尾癌病人在接受手術切除後，第 1 年及第 5 年的存活率仍分別僅有 58%及 6.5%，存活時間中位數為 14.2 個月[50]；台大醫院自 1995 年至 2007 年間在該院診斷並接受以 gemcitabine 為基礎化學治療的 1,475 名晚期胰臟癌病人中，挑選 159 名病人納入研究（第四期病人佔 55%），其中 38%的病人接受 gemcitabine 單獨治療，40%的病人接受 gemcitabine 合併高劑量 5-FU 及/或 oxaliplatin，接受 gemcitabine 後整體存活時間中位數為 5.4 個月[51]；另外三個針對局部晚期胰臟癌病人所進行的研究[52-54]，接受 gemcitabine 治療者的存活時間中位數約為 12.4 個月-14.5 個月，無惡化存活時間中位數則在 5.9 個月至 9.3 個月之間。

(二)核價參考品之建議

本品 nab-paclitaxel 為結合白蛋白形式的 paclitaxel，在 WHO ATC/DDD Index 2015 編碼與原來的 paclitaxel 相同，皆為 L01CD01，屬「L01C: Plant alkaloids and other natural products」的「L01CD: Taxanes」類[16]。原來的 paclitaxel 經查詢衛生福利部西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢系統[15]及全民健康保險藥品給付規定[18]，paclitaxel 本身於國內已有多項同成分藥品上市並獲健保給付，但在胰臟癌並未獲得健保給付。其他同屬 Taxanes 類(L01CD)且在我國取得許可證的藥品另有 docetaxel 和 cabazitaxel 等 2 種藥品，但在胰臟癌並未獲得許可證或健保給付。另於衛生福利部西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢系統[15]查詢具有胰臟癌許可適應症的藥品，共查獲 fluorouracil (L01BC02)、gemcitabine (L01BC05) 及 Tegafur/gimeracil/oteracil potassium (TS-1) (L01BC53) 複方製劑等三種藥品，在轉移性胰臟癌病人部份三種藥品皆獲健保給付。然而 fluorouracil 目前臨床上較少以單方進行治療，多與 leucovorin、irinotecan、及 oxaliplatin 等藥品合併使用 (FOLFIRINOX)，但其中除 fluorouracil 具有胰臟癌之許可適應症外，其他成份均不具胰臟癌許可適應症，屬適應症外使用，故不適

合做為本品之核價參考品。Gemcitabine 為晚期胰臟癌的標準療法，但考量本品之隨機臨床試驗（MPACT 試驗）中本品是和 gemcitabine 合併使用來與 gemcitabine 單一治療作比較，許可適應症亦限制本品須與 gemcitabine 合併使用，因此查驗中心認為 gemcitabine 可能不適合做為本品之核價參考品。Tegafur/gimeracil/oteracil potassium (TS-1) 複方製劑之治療地位與 gemcitabine 及本品相近，可能可作為本品之核價參考品，但該複方製劑目前在臨床的使用仍不常見，且為口服製劑，與本品注射劑臨床治療方式差異較大，選擇時可能需加以考量。

(三)財務影響

依據廠商所提供之財務影響分析，若將本品收載於健保後與 gemcitabine 合併使用，將取代其他轉移性胰臟癌病人的第一線治療組合，包括 gemcitabine 單一治療、TS-1 單一治療、gemcitabine, TS-1 合併治療、gemcitabine, cisplatin 合併治療、gemcitabine, erlotinib 合併治療、5-FU 等。廠商預估本品納入給付後第一年至第五年間約有近百人至近 500 人接受本品治療，根據廠商之建議價，本品之藥費約為 2,600 萬元至近 2.3 億元，若考量本品納入給付後各種藥品組合改變所產生的整體藥費影響，則預估第一年至第五年間將為健保帶來約 2,800 萬元至 2.3 億元的藥費支出，若再考慮其他衍生的醫療費用（如注射費及藥事費等），則預估本品納入健保給付後將為健保帶來約 2,800 萬至 2.4 億元的醫療支出。

廠商採用的主要假設與理由分列如下：

1. 治療地位：廠商認為將本品收載於健保後將與 gemcitabine 合併使用，而取代目前轉移性胰臟癌病人的第一線治療，可能包括 gemcitabine 單一治療、TS-1 單一治療、gemcitabine, TS-1 合併治療、gemcitabine, cisplatin 合併治療、gemcitabine, erlotinib 合併治療、5-FU 等，成為另一項轉移性胰臟癌的治療選擇。
2. 胰臟癌新發生人數：假設未來胰臟癌發生率不改變下，依據民國 100 年之癌症登記統計資料計算胰臟癌年發生率，並考慮 0.25%人口成長率，預估本品納入後第一年至第五年之胰臟癌新發個案數。
3. 轉移性胰臟癌的病人數推估：依專家意見預估新發胰臟癌病人中約有 50%為轉移性胰臟癌。
4. 接受化療治療轉移性胰臟癌病人數推估：依專家意見預估約有 80%的病人其 Kamosky 氏量表分數在 70 之上，以此作為符合化學治療的條件。
5. 市場佔有率：依據廠商所進行的台灣市場調查結果並參考本品在美國上市後經驗，廠商假設在前述可接受化療治療的病人中，本品納入健保後第一年至第五年之市場佔有率整體約逐漸成長至 50%，而其中本品取代各現有治療的

比例並不相同，gemcitabine 單一治療、gemcitabine, erlotinib 合併治療、及 5-FU 有相當高的比例被本品與 gemcitabine 合併治療所取代，gemcitabine, TS-1 合併治療將被部份取代，而 TS-1 則不會被本品與 gemcitabine 合併治療所取代。此外，廠商假設約有 6% 病人將接受其他仍在進行臨床試驗的新藥治療，此部份將不會被本品與 gemcitabine 合併治療所取代。

6. 本品之每療程劑量：依仿單建議假設病人體表面積為 1.6 m^2 ，本品之標準劑量為每 28 天療程的第 1、8、15 天輸注 125 mg/m^2 ，依此換算每次輸注需 200 mg 本品（2 小瓶），而每 28 天療程共需輸注 600 mg（6 小瓶）。平均治療時間來自統合分析報告，約 4.2 個月，相當於 5 個療程。
7. 被取代藥品的療程劑量：依仿單建議，並假設病人體表面積為 1.6 m^2 進行計算。各治療組合的平均治療時間來自統合分析報告。
8. 被取代藥品的單位藥價：僅計算健保給付的藥品費用，如 gemcitabine、TS-1、及 cisplatin，而自費藥品如 erlotinib 則不列入健保成本計算。Gemcitabine（依 Gemzar® 計算）、TS-1、及 cisplatin 皆依分析當時之健保價計算。
9. 其他醫療費用：廠商的財務影響分析除藥品費用外，亦另外計算化療注射費、藥事費、及病人定期回診追蹤檢查病情所耗用的門診費與檢測費（包括電腦斷層掃描、全血計數、肝功能、腫瘤標誌、磁振造影、超音波、腎功能等檢查）等其他醫療費用，其中腫瘤標誌、磁振造影、及超音波等檢查僅有少數病人進行。各種不同藥品治療組合在門診及各項檢查費用上並無不同，TS-1 因不需注射費用，及有較低的藥事費，其餘藥品治療組合在注射費和藥事費上亦無不同。此外，不同治療組合的治療時間係依統合分析結果，在近 3 個月至近 5 個月之間。最後廠商推估各種藥品治療組合總療程的其他醫療總成本約在 6 千元至三萬元間。
10. 敏感度分析：廠商針對 gemcitabine 價格（將基礎情境採用的 Gemzar 健保給付價格變動為其他學名藥健保給付價格）、臨床試驗新藥市佔比例（由基礎情境的 6% 變動為 0%）、本品之市佔率（市佔率較基礎情境增加或減少 50%）等參數假設進行變動，以了解各參數對財務影響的影響力。分析結果顯示，gemcitabine 價格及臨床試驗新藥市佔比例對本品的財務影響分析結果並無太大影響，但本品之市佔率對分析結果則有較大的影響。

查驗中心針對廠商前述假設的詳細評論如下：

1. 治療地位：廠商所假設可能取代的藥品同時納入非適應症使用或其他含有非健保給付藥品，並在後續分析中加以考量，查驗中心認為廠商之假設與分析應屬合理。
2. 胰臟癌新發生人數：針對胰臟癌發生率未來不改變之假設，查驗中心審視流行病學數據，近幾年來胰臟癌的發生率呈現上升趨勢，因此查驗中心認為此假設可能會使胰臟癌發生人數低估；此外，廠商估算使用本品的可能病人數時，未如同許可適應症限縮在組織型態為腺癌的病人，而納入所有胰臟癌病

人，查驗中心認為以胰腺癌病人作為本案的財務影響分析基礎較為恰當，廠商的病人數估算可能因未限縮在腺癌而高估許多。

3. 轉移性胰臟癌的病人數推估：廠商依專家意見預估新發胰臟癌病人中約有 50% 為轉移性胰臟癌，查驗中心依過去台大醫院所進行的研究，在 1995 年至 2007 年間收案以 gemcitabine 為基礎化學治療的 1,475 名晚期胰臟癌病人中，第四期病人佔 55% [51]，廠商的人數推估可能因此略低估；此外，廠商未考慮其他診斷時為非轉移性胰臟癌而後因疾病惡化成轉移性胰臟癌的病人，可能因此低估轉移性胰臟癌的病人數。
4. 接受化療治療轉移性胰臟癌病人數推估：廠商僅採用 Kamosky 氏量表分數在 70 之上的病人，與臨床試驗及臨床現況相符，應屬合理。
5. 市場佔有率：廠商依據台灣市場調查結果及本品在美國上市後經驗，訂定出本品未來的市場佔有率，應屬合理。
6. 本品之每療程劑量：由於本品僅有 100 mg 之小瓶包裝，配製後又有不易保存之特性，加上同時間在同一家醫療院所接受此治療的轉移性胰臟癌病人人數恐並不多，多位病人共用本品的可能性較低，易有開瓶後未用完而浪費的情形。因此查驗中心檢視臨床上病人體表面積的可能變異對本品之使用量的影響，依據國民營養健康狀況變遷調查結果計算我國男女性的平均體表面積分別為 1.8 m² 及 1.57 m²。若假設無病人共用，則男性每次輸注需 3 小瓶本品，女性需 2 小瓶，而廠商以 2 小瓶 (1.6 m²) 作為估算基礎，可能會低估本品之每療程劑量及藥費。
7. 被取代藥品的成本：廠商假設之 5FU 藥費及其其他醫療成本皆為 0，但為提供相關說明。
8. 敏感度分析：廠商雖已針對 gemcitabine 價格、臨床試驗新藥市佔比例、及本品之市佔率等參數進行敏感度分析，但並未針對體表面積的變化、或病人共用情形比例等因素進行敏感度分析。
9. 查驗中心進一步對以下參數進行校正，包括納入發生率上升趨勢、僅納入腺癌病人、轉移性胰臟癌比例假設為 55%、及依胰臟癌病人男女比例計算若病人無藥品共用情形下的平均藥品療程費用，校正後使用本品的人數略低於廠商原先估計，但因療程費用在考量體表面積變異後增加近 30%，最後校正所得之第五年藥費估計值較原來增加，預估第一年至第五年間本品之藥費約為 2,500 萬元至 2.5 億元，若考量本品納入給付後各種藥品組合改變所產生的整體藥費影響，則預估第一年至第五年間將為健保帶來約 2,700 萬元至 2.6 億元的藥費支出，若再考慮其他衍生的醫療費用（如注射費及藥事費等），則預估本品納入健保給付後將為健保帶來約 2,800 萬至 2.6 億元的醫療支出。
10. 承 9，查驗中心若進一步納入診斷時並非轉移性胰臟癌而後因疾病惡化成轉移性胰臟癌的可能病人族群，若參考過去研究結果—接受過手術切除之胰臟癌病人開刀後一年之復發率達 50%[55]，以此假設診斷時並非轉移性的胰臟癌病人，在治療後約有 50% 仍持續惡化，則接受本品治療的人數可能增加近

- 4 成，預估第一年至第五年間本品之藥費約為 3,500 萬元至 3.5 億元，若考量本品納入給付後各種藥品組合改變所產生的整體藥費影響，則預估第一年至第五年間將為健保帶來約 3,800 萬元至 3.6 億元的藥費支出，若再考慮其他衍生的醫療費用（如注射費及藥事費等），則預估本品納入健保給付後將為健保帶來約 3,800 萬至 3.7 億元的醫療支出。然而，此部份的估計值不確定性極高。
11. 查驗中心認為 5-FU 因其市佔率極低，其藥費及其他醫療費用參數值問題應不致對財務影響結果造成較大影響。

整體而言，查驗中心認為廠商的財務影響分析架構清楚，參數多有清楚說明出處及推算過程，惟有少數參數有高低估的可能，其中需校正且對財務有較大影響的因素包括納入了其他非腺癌的病人、未納入診斷時並非轉移性胰臟癌而之後惡化而須本品治療的病人、及忽略病人體表面積變異衍生本品開瓶後浪費而使藥費增加等因素。在針對前述因素加以校正後，查驗中心認為廠商的財務影響分析應為低估，但因診斷時並非轉移性胰臟癌而後惡化須本品治療的病人數不確定性較高，若假設這些病人在治療後約有 50% 仍持續惡化而須本品治療，則接受本品治療的人數在第五年時可能較廠商原先預估增加近百人，本品之第一年至第五年藥費預估約為 3,500 萬元至 3.5 億元，若考量本品納入給付後各種藥品組合改變所產生的整體藥費影響，則預估第一年至第五年間將為健保帶來約 3,800 萬元至 3.6 億元的藥費支出，若再考慮其他衍生的醫療費用（如注射費及藥事費等），則預估本品納入健保給付後將為健保帶來約 3,800 萬至 3.7 億元的醫療支出。然而，此部份的估計值因診斷時並非轉移性胰臟癌而後惡化須本品治療的病人數不確定性較高而有較高的不確定性。

七、經濟評估結論

1. 廠商的分析結果顯示，nab-paclitaxel, gemcitabine 合併治療與 gemcitabine 單一治療 cisplatin, gemcitabine 合併治療相比之 ICER 值分別約為新台幣 300 萬元/QALY 及新台幣 600 萬元/QALY。
2. 查驗中心認為建議者進行的研究架構嚴謹，對於方法、結果與限制皆有完整呈現，模型所採用的假設與參數之來源及推算過程多有清楚說明，惟有幾項略有疑義之處，但整體而言其提供資訊之決策參考程度尚稱充分。
3. 加拿大、澳洲及英國之 HTA 組織皆曾對 nab-paclitaxel 用於治療晚期胰臟癌進行評估，但三者之評估結果及其決策並不相同：
 - (1) 加拿大 pCODR 於 2014 年 9 月發佈的最終決議原則上建議給付 nab-paclitaxel 合併 gemcitabine 作為局部晚期無法切除或是轉移的胰腺癌第一線藥物，但 pCODR 建議須待 nab-paclitaxel, gemcitabine 合併療法的成本效果改善至可接受的程度後，才給付於日常體能狀態介於 Kamosky 氏量表 (Kamosky scale, KPS) 100-70 之間或 ECOG 分數介於 0-2 分之病人。截至 2014 年 10 月 8

日為止，卑詩省已將其納入給付於年齡介於 18 到 75 歲，ECOG 分數介於 0-2 分，未受過治療之無法切除的局部晚期或是轉移性胰腺癌之病人。另有八個省份仍在與廠商進行協議中。

- (2) 澳洲 PBAC 於 2014 年 3 月公布評估結果，雖然 nab-paclitaxel 之經濟評估結果較不符合成本效益，但委員會最終仍建議將 nab-paclitaxel 與 gemcitabine 併用納入給付，作為轉移性胰腺癌的第一線治療藥物。
- (3) NICE 於 2014 年 12 月公佈評估報告，委員會認為即使 nab-paclitaxel, gemcitabine 合併療法適用臨終條款，但其 ICER 值仍遠高於可接受的範圍，因此委員會認為 nab-paclitaxel, gemcitabine 合併療法並不符合成本效益，故不建議將其給付於前未治療過之轉移性胰臟癌成人病患。
4. 蘇格蘭 SMC 在 2015 年 1 月 9 日公告第二次評估結果，委員會認為本品在此適應症之下符合 SMC 的孤兒藥及臨終條款(end-of-life treatment criteria)，因此可容許經濟評估結果有較高的不確定性或較高的 ICER 值，最後 SMC 決定收載給予給付。
5. 查驗中心認為 tegafur/gimeracil/oteracil potassium (TS-1) 複方製劑之治療地位與本品相近，可能可作為本品之核價參考品，但該複方製劑為口服製劑，與本品注射劑臨床治療方式差異較大，選擇核價參考品時可能需加以考量。
6. 依據廠商所提供之財務影響分析，若將本品收載於健保後與 gemcitabine 合併使用，將取代其他轉移性胰臟癌病人的第一線治療組合，包括 gemcitabine 單一治療、TS-1 單一治療、gemcitabine, TS-1 合併治療、gemcitabine, cisplatin 合併治療、gemcitabine, erlotinib 合併治療、5-FU 等。廠商預估本品納入給付後第一年至第五年間約有近百人至近 500 人接受本品治療，根據廠商之建議價，本品之藥費約為 2,600 萬元至近 2.3 億元，若考量本品納入給付後各種藥品組合改變所產生的整體藥費影響，則預估第一年至第五年間將為健保帶來約 2,800 萬元至 2.3 億元的藥費支出，若再考慮其他衍生的醫療費用（如注射費及藥事費等），則預估本品納入健保給付後將為健保帶來約 2,800 萬至 2.4 億元的醫療支出。
7. 對於廠商的財務影響分析，查驗中心認為其架構清楚，參數多有清楚說明出處及推算過程，但其中有幾個假設及參數可能需加以校正，包括廠商納入了其他非腺癌的病人、未納入診斷時並非轉移性胰臟癌而後惡化而須本品治療的病人、及忽略病人體表面積變異衍生本品開瓶後浪費而使藥費增加等因素。在針對前述因素加以校正後，查驗中心認為廠商原來所進行的財務影響分析應為低估，但因診斷時並非轉移性胰臟癌而後惡化須本品治療的病人數較難推估，且有較高的不確定性，使其財務影響較難推估，不確定較高。

參考資料

1. Hidalgo M. Pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2010; 362(17): 1605-1617.
2. 陳旺全. 胰臟癌之治療. *The Taipei Journal of Chinese Medicine* 2011; 17(1): 18-26.
3. Wang WY, Hsu CC, Wang TY, et al. A Gene Expression Signature of Epithelial Tubulogenesis and a Role for ASPM in Pancreatic Tumor Progression. *Gastroenterology* 2013; 145(5): 1110-1120.
4. Hochster HS, Haller DG, de Gramont A, et al. Consensus report of the international society of gastrointestinal oncology on therapeutic progress in advanced pancreatic cancer. *Cancer* 2006; 107(4): 676-685.
5. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA: a cancer journal for clinicians* 2013; 63(1): 11-30.
6. Gillen S, Schuster T, Meyer Zum Buschenfelde C, Friess H, Kleeff J. Preoperative/neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of response and resection percentages. *PLoS medicine* 2010; 7(4): e1000267.
7. Van Cutsem E, Aerts R, Haustermans K, Topal B, Van Steenberghe W, Verslype C. Systemic treatment of pancreatic cancer. *European journal of gastroenterology & hepatology* 2004; 16(3): 265-274.
8. Liao WC, Chien KL, Lin YL, et al. Adjuvant treatments for resected pancreatic adenocarcinoma: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Oncol* 2013; 14(11): 1095-1103.
9. Burris HA, 3rd, Moore MJ, Andersen J, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1997; 15(6): 2403-2413.
10. Philip PA, Mooney M, Jaffe D, et al. Consensus report of the national cancer institute clinical trials planning meeting on pancreas cancer treatment. *J Clin Oncol* 2009; 27(33): 5660-5669.
11. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2007; 25(15): 1960-1966.
12. Yang ZY, Yuan JQ, Di MY, et al. Gemcitabine plus erlotinib for advanced pancreatic cancer: a systematic review with meta-analysis. *PLoS One* 2013; 8(3): e57528.
13. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011; 364(19): 1817-1825.

14. Saif MW, Chabot J. Chemotherapy: Metastatic pancreatic cancer—is FOLFIRINOX the new standard? *Nat Rev Clin Oncol* 2011; 8(8): 452-453.
15. 衛生福利部食品藥物管理署. 藥物許可證暨相關資料查詢作業.
[http://www.fda.gov.tw/MLMS/\(S\(ayn1wa451yigzi55mb2gkb45\)\)/H0001.aspx](http://www.fda.gov.tw/MLMS/(S(ayn1wa451yigzi55mb2gkb45))/H0001.aspx)
(Accessed Aug. 05, 2015).
16. WHO ATC/DDD Index 2015. http://www.whocc.no/atc_ddd_index/ (Accessed Aug. 05, 2015).
17. 中央健保局健保用藥品項查詢
http://www.nhi.gov.tw/query/query1.aspx?menu=21&menu_id=713&webdata_id=3510&WD_ID=851 (Accessed Aug. 05, 2015)
18. 全民健康保險藥品給付規定. 行政院衛生署中央健康保險局. 健保局網頁最新版. (Accessed Aug. 05, 2015)
19. PACLITAXEL-NANOPARTICLE ALBUMIN BOUND, 100 mg injection, 1 x 100 mg vial, 250 mg injection, 1 x 250 mg vial, Abraxane® - March 2014
<http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-03/paclitaxel-nanoparticle-albumin-bound-psd-03-2014>(Accessed Aug. 05, 2015)
20. pCODR Expert Review Committee (pERC) Final Recommendation: Nab-paclitaxel (Abraxane): Pan-Canadian Oncology Drug Review; 2014 2014/09/23.
21. National Institute for Health and Care Excellence. Final appraisal determination -Paclitaxel as albumin-bound nanoparticles in combination with gemcitabine for previously untreated metastatic pancreatic cancer
<http://www.evidence.nhs.uk/Search?q=paclitaxel>(Accessed Aug. 05, 2015)
22. paclitaxel albumin (Abraxane)
http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/968_14_nab_paclitaxel_Abraxane/paclitaxel_albumin_Abraxane_Resubmission(Accessed Aug. 05, 2015)
23. VonHoff DD, Ervin T, Arena FP, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *The New England journal of medicine*, 2013, 369(18), 1691. 2013
24. Silvestris N., Gnoni A., et al. Target therapies in pancreatic carcinoma. *Current Medicinal Chemistry* 2014 21:8 (948-965)
25. Stinchcombe T.E et al. Phase I and pharmacokinetic trial of carboplatin and albumin-bound paclitaxel, ABI-007 (Abraxane®) on three treatment schedules in patients with solid tumors., *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 2007 60:5 (759-766)
26. Shah M.A., et al. Risk factors for developing a new venous thromboembolism in ambulatory patients with non-hematologic malignancies and impact on survival

- for gastroesophageal malignancies. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2010 8:8 (1702-1709)
27. Nakai Y., Isayama H., et al. A retrospective analysis of early CA19-9 change in salvage chemotherapy for refractory pancreatic cancer. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 2013 72:6 (1291-1297)
 28. Gastaldi D., Zonari D., Dosio F. Targeted taxane delivery systems: Recent advances. *Drug Delivery Letters* 2011 1:2 (105-117)
 29. Elsadek B., Kratz F. Impact of albumin on drug delivery - New applications on the horizon. *Journal of Controlled Release* 2012 157:1 (4-28)
 30. Vasudev S.S., Ahmad F.J., Talegaonkar S., Parveen R., Iqbal Z. Mechanophysical-chemotherapy combinations: A dual approach to combat cancer. *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems* 2012 29:3 (219-264)
 31. Werner M.E., Foote M.B., Wang A.Z. Chemoradiotherapy of human tumors: Novel approaches from nanomedicine. *Current Pharmaceutical Design* 2012 18:19 (2830-2837)
 32. Kratz F., Warnecke A. Finding the optimal balance: Challenges of improving conventional cancer chemotherapy using suitable combinations with nano-sized drug delivery systems. *Journal of Controlled Release* 2012 164:2 (221-235)
 33. Miller S.M., Wang A.Z. Nanomedicine in chemoradiation. *Therapeutic Delivery* 2013 4:2 (239-250)
 34. Sethi A., Sher M., Akram M.R., Karim S., Khiljee S., Sajjad A., Shah S.N.H., Murtaza G. Albumin as a drug delivery and diagnostic tool and its market approved products. *Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research* 2013 70:4 (597-600)
 35. Yewale C., Baradia D., Vhora I., Misra A. Proteins: Emerging carrier for delivery of cancer therapeutics. *Expert Opinion on Drug Delivery* 2013 10:10 (1429-1448)
 36. Fanciullino R., Ciccolini J., Milano G. Challenges, expectations and limits for nanoparticles-based therapeutics in cancer: A focus on nano-albumin-bound drugs. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2013 88:3 (504-513)
 37. Vaccaro V., Sperduti I., et al. Metastatic pancreatic cancer: Is there a light at the end of the tunnel? *World Journal of Gastroenterology* 2015 21:16 (4788-4801)
 38. Hoffman R.M., Bouvet M. Nanoparticle albumin-bound-paclitaxel: A limited improvement under the current therapeutic paradigm of pancreatic cancer. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2015 16:7 (943-947)
 39. Hoy S.M. Albumin-bound paclitaxel: A review of its use for the first-line combination treatment of metastatic pancreatic cancer. *Drugs* 2014 74:15 (1757-1768)

40. Sharabi A., Herman J., Weiss V., Laheru D., Tuli R. Role of radiotherapy in combination with chemotherapy, targeted therapy, and immunotherapy in the management of pancreatic cancer. *Journal of Radiation Oncology* 2013 2:4 (369-379)
41. Montana M., Ducros C., et al. Albumin-bound paclitaxel: The benefit of this new formulation in the treatment of various cancers. *Journal of Chemotherapy* 2011 23:2 (59-66)
42. Jarboe J., Wasif Saif M. First line therapy for metastatic pancreatic cancer: Highlights from the "2013 ASCO Annual Meeting". Chicago, IL, USA; May 30 - June 4, 2013. *Journal of the Pancreas* 2013 14:4 (340-343)
43. Kothari N., Saif M.W., Kim R. First-line treatment for advanced pancreatic cancer: Highlights from the "2013 ASCO Gastrointestinal cancers symposium". San Francisco, CA, USA. January 24-26, 2013. *Journal of the Pancreas* 2013 14:2 (129-132)
44. Von Hoff, et al. Randomized phase III study of weekly nabpaclitaxel plus gemcitabine versus gemcitabine alone in patients with metastatic adenocarcinoma of the pancreas (MPACT). *J Clin Oncol* 2013;31(4)
45. Von Hoff, et al. Results of a randomized phase III trial (MPACT) of weekly nab-paclitaxel plus gemcitabine versus gemcitabine alone for patients with metastatic adenocarcinoma of the pancreas with PET and CA19-9 correlates. *J Clin Oncol* 2013;31(15).
46. Carrato A, Garcia P, Lopez R, et al. Cost-utility analysis of nanoparticle albumin-bound paclitaxel (nab-paclitaxel) in combination with gemcitabine in metastatic pancreatic cancer in Spain: results of the PANCOSTABRAX study. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2015; 15(4): 579-589.
47. Gharaibeh M, McBride A, Bootman JL, Abraham I. Economic evaluation for the UK of nab-paclitaxel plus gemcitabine in the treatment of metastatic pancreas cancer. *Br J Cancer* 2015; 112(8): 1301-1305.
48. Reni M, Wan Y, Solem C, Whiting S, Ji X, Botteman M. Quality-adjusted survival with combination nab-paclitaxel + gemcitabine vs gemcitabine alone in metastatic pancreatic cancer: a Q-TWiST analysis. *J Med Econ* 2014; 17(5): 338-346.
49. 衛生福利部國民健康署. 民國101年癌症登記報告; 2015.
50. Rohan VS, Hsu JT, Liu KH, et al. Long-term results and prognostic factors in resected pancreatic body and tail adenocarcinomas. *Journal of gastrointestinal cancer* 2013; 44(1): 89-93.
51. Yang SH, Kuo YH, Tien YW, et al. Inferior survival of advanced pancreatic cancer patients who received gemcitabine-based chemotherapy but did not

- participate in clinical trials. *Oncology* 2011; 81(3-4): 143-150.
52. Chang HJ, Lin YL, Wang HP, et al. Induction chemotherapy with gemcitabine, oxaliplatin, and 5-fluorouracil/leucovorin followed by concomitant chemoradiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer: a Taiwan cooperative oncology group phase II study. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2011; 81(5): e749-757.
 53. Huang PI, Chao Y, Li CP, et al. Efficacy and factors affecting outcome of gemcitabine concurrent chemoradiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2009; 73(1): 159-165.
 54. Li CP, Chao Y, Chi KH, et al. Concurrent chemoradiotherapy treatment of locally advanced pancreatic cancer: gemcitabine versus 5-fluorouracil, a randomized controlled study. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2003; 57(1): 98-104.
 55. Maeda A, Boku N, Fukutomi A, et al. Randomized phase III trial of adjuvant chemotherapy with gemcitabine versus S-1 in patients with resected pancreatic cancer: Japan Adjuvant Study Group of Pancreatic Cancer (JASPAC-01). *Japanese journal of clinical oncology* 2008; 38(3): 227-229.

附錄

附錄表 1、臨床療效評估文獻搜尋記錄

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數
PubMed 1950-2013	20131022	#1TS-1	910
		#2 TS-1 and pancreatic cancer	25
		#2 and randomized	0
	20131022	#3S-1	45725
		#4 S-1 and pancreatic cancer	280
		#4 and randomized ^a	27
EMBASE Search Publications from: 2001 to 2013	20131022	#1 TS-1	1228
		#2 TS-1 and pancreatic cancer	48
		#2 and randomized	0
	20131022	#3 S-1	55,834
		#4 S-1 and pancreatic cancer	590
		#4 and randomized	79
Cochrane Library^b	20131022	S-1 and pancreatic cancer	8
		S-1 and pancreatic cancer and randomized	3

^a S-1[All Fields] AND ("pancreatic neoplasms"[MeSH Terms] OR ("pancreatic"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "pancreatic neoplasms"[All Fields] OR ("pancreatic"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "pancreatic cancer"[All Fields]) AND ("random allocation"[MeSH Terms] OR ("random"[All Fields] AND "allocation"[All Fields]) OR "random allocation"[All Fields] OR "randomized"[All Fields])

Cochrane Central Register of Controlled Trials : Issue 9 of 12, September 2013

附錄表 2-1、臨床試驗之設計與病人資訊比較

作者 年代 ^a	試驗設計 ^b	收納病人分組治療 ^c 與人數 ^d			病人條件 ^e
		收納病人 總數	試驗組治療	實際收納 /分析	納入
對照組治療	實際收納 /分析				
GEST Study, 2013 [14]	為多中心 (共 75 家), three-arm, 隨機分派, 第三期臨床試驗 (phase III) 研究 (日本和台灣)	834	Gemcitabine 及 TS-1 (GS)	277	<ul style="list-style-type: none"> ● 患有局部晚期或轉移性胰臟癌；經組織學或細胞學方法確診為腺癌或腺性鱗狀細胞癌； ● 先前不曾因胰臟癌接受化學或放射治療； ● 年齡超過 20 歲且 <80 歲； ● 美國東岸癌症臨床研究合作組織 (ECOG) 體能狀態分數為 0 到 1 分；且器官功能充足。
			TS-1	280	
			Gemcitabine	277	
GEMSAP study, 2012 [15]	在日本執行之多中心、開放標籤的第 II 期隨機分派研究	106	GS	53	<ul style="list-style-type: none"> ● 患有無法切除之局部晚期或轉移性胰臟癌；經組織學或細胞

			gemcitabine	53	<p>學方法確診為腺癌或腺性鱗狀細胞癌；</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 先前不曾因胰臟癌接受化學或放射治療； ● 年齡超過 20 歲； ● 美國東岸癌症臨床研究合作組織 (ECOG) 體能狀態分數為 0 到 2 分；且器官功能充足。
Ozaka et al. , 2012 [16]	在此多中心 (日本)、隨機分派、開放性 (open label) 設計研究，第 II 期臨床試驗研究	116	gemcitabine alone	59	<ul style="list-style-type: none"> ● 患有無法切除之局部晚期或轉移性胰臟癌；經組織學或細胞學方法確診為腺癌；
			<u>gemcitabine 及 TS-1 (GS)</u>	57	<ul style="list-style-type: none"> ● 先前不曾因胰臟癌接受化學或放射治療； ● 年齡超過 20 歲且小於等於 80 歲； ● ECOG 體能狀態分數為 0 到 2 分；且器官功能充足。

JASPAC-01 study, 2008 [13, 17]	為多中心 (共 24 家), two-arm, 隨機分派, 第三期臨床試驗 (phase III) 研究 (日本)	385	TS-1	192	<ul style="list-style-type: none"> ● 病理證實為侵襲性胰管癌 (ductal adenocarcinoma of the pancreas, R0 or R1 resection) ● 年齡超過 20 ● 美國東岸癌症臨床研究合作組織 (Eastern Cooperative Oncology Group) 體能狀態分數為 0 到 1 分 ● 先前不曾因胰臟癌接受化學或 3 年內未接受放射治療; ● 胰切除術後 10 個星期內進入該試驗
			gemcitabine alone	193	
			TS-1	45	

附錄表 2-2、研究結果療效之比較資訊

作者 年代 ^a	N	主要、次要療效與數值			不良事件及 發生率 (%) (grade 3 or 4)			
		Median Overall survival (months)	response rate	Median progression-free survival (months)	Leukocytes No (%)	Neutrophil No (%)	Anorexia No (%)	Diarrhea No (%)
GEST Study, 2013 [14], 主要療效評估指標為整體存活時間 (overall survival, OS)								
TS-1	280	9.7 (95% CI : 7.6 to 10.8)	-	3.8 (95% CI : 2.9 to 4.2)	10 (3.7%)	24 (8.8%)	31 (11.4%)	15 (5.5%)
GS	277	10.1 (95% CI : 9.0 to 11.2)	-	5.7 (95% CI : 5.4 to 6.7)	101 (37.8%)	166 (62.2%)	25 (9.4%)	12 (4.5%)
Gemcitabine	277	8.8 (95% CI : 8.0 to 9.7)	-	4.1 (95% CI : 3.0 to 4.4)	51 (18.7%)	112 (41.0%)	20 (7.3%)	3 (1.1%)
TS-1 vs Gemcitabine	non-inferiority	HR 0.96 [0.78, 1.18]; p=0.063	-	HR 1.09 [0.90, 1.33]; p=0.02	<0.001			
GS vs Gemcitabine	non-inferiority			HR 0.66 [0.54, 0.81]; p<0.001	<0.001			
GEMSAP study, 2012 [15], 主要療效評估指標為無惡化存活時間 (PFS)								
GS	53	13.5 (95% CI : 7.8 to 16.3)	18.9% [10.6, 31.4]	5.4 (95% CI : 3.7 to 9.4)	-	33.3%	3.9%	2.0%
gemcitabine	53	8.8 (95% CI : 7.0 to	9.4% [4.9, 20.3]	3.6 (95% CI : 2.0 to 5.1)	-	34.6%	9.6%	0%

		10.6)						
GS vs Gemcitabine		HR 0.72 [0.48 , 1.07]; p=0.104	P=0.265	HR 0.64 [0.42 , 0.97]; p=0.036				
Ozaka et al. PC-01 study , 2012 [16] , 主要療效評估指標為客觀之整體反應率 (objective overall response rate, ORR)								
GS	57	13.7 (95% CI : 7.8 to 16.3)	28.3% (95% CI : 18.0 to 41.6)	6.15	26.4	54.7%	3.8%	3.8%
gemcitabine	59	8.0 (95% CI : 7.0to 10.6)	6.8% (95% CI : 2.7 to 16.2)	3.78	5.1	22.0%	5.1%	1.7%
GS vs Gemcitabine		HR 0.63 [0.41 , 0.97]; p=0.035	P=0.005	P =0.0007				
JASPAC-01 study , 2008 [13, 17] , 主要療效評估指標為整體存活時間 ³ (OS) (此篇僅取得摘要內容 , 完整研究結果尚未發表)								
TS-1 along	192	70%	-	-				
gemcitabine along	193	53%	-	-				
TS-1 vs Gemcitabine	non-inferiority	HR 0.56 [0.42 , 0.74]; p<0.0001	-	-				

³ 2 年

附錄表 3、經濟評估文獻搜尋記錄†

資料庫	搜尋策略	篇數
PubMed 1950-2013	#1 TS-1 (Search details: "titanium silicide"[Supplementary Concept] OR "titanium silicide"[All Fields] OR "ts 1"[All Fields])	911
	#2 cost (Search details: "economics"[Subheading] OR "economics"[All Fields] OR "cost"[All Fields] OR "costs and cost analysis"[MeSH Terms] OR ("costs"[All Fields] AND "cost"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "costs and cost analysis"[All Fields])	565,498
	#3 Pancreatic cancer (Search details: "pancreatic neoplasms"[MeSH Terms] OR ("pancreatic"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "pancreatic neoplasms"[All Fields] OR ("pancreatic"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "pancreatic cancer"[All Fields])	67,767
	#4 #1 & #2 & #3	0
EMBASE Search Publications from: 2001 to 2013	#1 'TS-1'	1,231
	#2 'pancreatic cancer'/exp OR 'pancreatic cancer'	57,325
	#3 'cost'/exp OR cost	539,864
	#4 economic	1,152,182
	#5 #1 AND #2 AND (#3 OR #4)	0
Cochrane Library	TS-1 and (Technology Assessments or Economic Evaluations)	0
CRD	TS-1	0

†搜尋日期為 2013 年 10 月 31 日。

附錄表 4、經濟評估文獻搜尋紀錄

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數
PubMed	2015.08.21	1 ("130-nm albumin-bound paclitaxel"[Supplementary Concept] OR "130-nm albumin-bound paclitaxel"[All Fields] OR "nab paclitaxel"[All Fields]) OR ("albumin-bound paclitaxel"[Supplementary Concept] OR "albumin-bound paclitaxel"[All Fields] OR "abraxane"[All Fields])) AND ("gemcitabine"[Supplementary Concept] OR "gemcitabine"[All Fields]))	152
		2 cost (Search details: "economics"[Subheading] OR "economics"[All Fields] OR "cost"[All Fields] OR "costs and cost analysis"[MeSH Terms] OR ("costs"[All Fields] AND "cost"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "costs and cost analysis"[All Fields])	633,971
		3 Pancreatic cancer (Search details: "pancreatic neoplasms"[MeSH Terms] OR ("pancreatic"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "pancreatic neoplasms"[All Fields] OR ("pancreatic"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "pancreatic cancer"[All Fields])	74,466
		4 "secondary"[Subheading] OR "secondary"[All Fields] OR "metastatic"[All Fields]	773,278
		5 1#AND#2AND#3AND#4	4
Embase	2015.08.11	1 'abraxane'/exp OR abraxane	73,487
		2 ('cost-benefit analysis' OR 'cost-benefit analysis' OR 'cost-benefit analysis' OR 'cost-effectiveness' OR 'cost effectiveness' OR 'cost-utility' OR 'cost-minimization' OR 'economic evaluation'):ti,ab OR 'economic evaluation'/exp	240,731
		3 'paclitaxel'/exp OR paclitaxel	75,982
		4 'pancreatic cancer'/exp OR 'adenocarcinoma of	66,553

			the pancrease' OR 'pancreatic tumor'	
		5	#1AND #2 AND #3 AND #4	53
Cochrane Library	2015.08.06		Abraxane and pancreatic cancer	2
Airiti	2015.08.06		Abraxane and pancreatic cancer economics	0